

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

Alfred BACONNET

Né à Aurillac, le 10 juillet 1900

La Papavérine

(ÉTUDE D'ENSEMBLE)

Président : M. CARNOT, *Professeur*

AURILLAC

Imprimerie A. BOURGNOU & BONIS

3, Rue du Prince

1927

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

Alfred BACONNET

Né à Aurillac, le 10 juillet 1900

La Papavérine

(ÉTUDE D'ENSEMBLE)

Président : M. CARNOT, *Professeur*

AURILLAC

Imprimerie A. BOURGNOU & BONIS

3, Rue du Prince

1927

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. G.-H. ROGER.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	LÉON BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY
Clinique médicale	{ GILBERT
	{ BEZANÇON
	{ ACHARD
	{ VIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	{ DELBET
	{ HARTMANN
	{ LEJARS
	{ GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE
	{ BRINDEAU
	{ JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBEDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUIZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILHAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire	BRANCA
id.	ROUVIERE

Agrévés en exercice

MM.

ABRAMI..... Pathologie médicale.
 AUBERTIN..... Pathologie médicale.
 BASSET..... Pathologie chirurgicale
 BAUDOIN..... Pathologie médicale.
 BINET..... Physiologie.
 BLANCHETIERE ... Chimie biologique.
 BRULÉ..... Pathologie médicale.
 CADENAT..... Pathologie chirurgicale
 CHAMPY..... Histologie.
 CHIRAY..... Pathologie médicale.
 CLERC..... Pathologie médicale.
 DEBRÉ..... Hygiène.
 I. de JONG.... Anatomie pathologique
 DUVOIR..... Médecine légale.
 ÉCALLE..... Obstétrique.
 FIESSINGER.. Pathologie médicale.
 FOIX..... Pathologie médicale.
 GARNIER..... Pathologie expériment.
 HARVIER..... Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER Urologie.
 HOVELACQUE Anatomie.
 JOYEUX..... Parasitologie.

MM.

LABBÉ (H.)..... Chimie biologique.
 LARDENNOIS.. Pathologie chirurgicale
 LEMAITRE..... Oto-rhino-laryngologie
 LEVY-SOLAL... Obstétrique.
 LHERMITTE ... Pathologie mentale.
 LIAN..... Pathologie médicale.
 MATHIEU..... Pathologie chirurgicale
 METZGER..... Obstétrique.
 MONDOR..... Pathol. chirurgicale
 MOURE..... Pathol. chirurgicale.
 MUION..... Histologie
 PHILIBERT.... Bactériologie
 RICHET Fils... Physiologie
 VAUDESCAL... Obstétrique.
 VERNE..... Histologie.
 VELTER..... Ophthalmologie.

III. — Agrévés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

RETTERER... Histologie.
 TANON .. Pathologie médicale.

MM.

GUÉNIOT..... Obstétrique.
 GOUGEROT .. Pathologie médicale.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique à titre permanent

MM.
 ALGLAVE.... Clinique chirurgicale
 AUVRAY..... Clinique chirurgicale.
 CHEVASSU.... Clinique chirurgicale.
 LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique médicale.
 LE LORIER... clinique obstétricale.
 LEREBOUTET.. Cliniq. méd. infantile.
 LÉRI..... Clinique médicale.

MM.
 LOEPER..... Clinique médicale.
 PROUST..... Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ... Clinique chirurgicale.
 MOCQUOT... clinique chirurgicale.
 RIBIERRE... clinique médicale.
 VILLARET.. clinique médicale.

V. — Chargés de cours

MM. MAUCLAIRE, agrégé...	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD.....		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MA MÈRE, A MON PÈRE

*Dont la vie fut pour moi le plus magnifique
des exemples, avec toute ma reconnais-
sance et mon profond amour filial.*

A MA SŒUR

*Hommage de ma gratitude et de ma grande
affection.*

A MON FRÈRE

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE

MÉDECIN DE L'HÔPITAL BEAUJON

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Officier de la Légion d'Honneur

Hommage respectueux

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

1920-21. M. le Professeur HARTMANN, Chirurgien de l'Hôtel-Dieu.

M. le Docteur MARTIN, Chirurgien des Hôpitaux.

Externat :

1921-22. M. le Professeur CUNÉO, Chirurgien de l'hôpital Lariboisière.

1922-23. M. le Docteur FLORAND, Médecin de l'hôpital Lariboisière.

M. le Professeur agrégé MACAIGNE, Médecin de l'hôpital Lariboisière.

1923-24. M. le Docteur RAVAUT, Médecin de l'hôpital Saint-Louis.

1924-25. M. le Docteur BARBIER, Médecin de l'hôpital Hérold.

M. le Docteur METZGER, Professeur agrégé à la Faculté, Accoucheur de l'hôpital Tenon.

Internat :

1925-26-27. M. le Docteur MORANCÉ, Médecin de l'Asile pour Enfants de la Ville de Paris.

A M. le Professeur RICHAUD, Professeur de Pharmacologie (*in memoriam*).

A M. le Docteur Henri MONDOR, Professeur agrégé à la Faculté, Chirurgien des Hôpitaux.

A M. le Docteur RAMOND, Médecin de l'hôpital Saint-Antoine.

A MESSIEURS LES DOCTEURS :

D'ALLAINES, Professeur agrégé, Chirurgien des hôpitaux ; FERRAND, Assistant à l'hôpital Saint-Louis ; PICOT, Chirurgien des hôpitaux.

LA PAPAVERINE

ETUDE D'ENSEMBLE

*... and thou hast the keys of Paradise,
oh just subtle and mighty opium.*

THOMAS DE QUINCEY
(The Confessions of an English Opium eater)

AVANT-PROPOS

En commençant cette étude, nous tenons à remercier tous ceux qui par leurs travaux ont rendu plus facile notre tâche. Nous pensions pénétrer dans un sujet peu connu, et nous avons le plus souvent trouvé le terrain déjà défriché et aplani.

Nos remerciements vont tout particulièrement au Professeur PAL, de Vienne, qui consacra de nombreuses années à l'étude de la papavérine, et au Docteur MACHT, l'éminent pharmacologue de Baltimore, qui ont bien voulu nous faire bénéficier, avec une touchante amabilité des résultats de leurs recherches.

Sans doute, les idées que nous exprimons dans ce travail sont moins personnelles — tout au moins en ce qui concerne les hypothèses — que celles que nous avons avant la lecture de ces travaux, mais l'aide de ces études antérieures aux nôtres, nous a permis de gagner en

clarté et en précision. D'ailleurs les idées que nous possédons ne sont-elles pas en grande partie la synthèse de ce que nous avons appris de nos Maîtres, et nous est-il permis d'affirmer que nos conceptions sont vraiment originales et dégagées de tout enseignement ultérieur ?

Nous n'avons dans ce travail, rapporté que quelques observations, parmi les nombreuses que nous avons pu recueillir dans le service de notre Maître le Docteur MORANCÉ ; on peut en effet en trouver un grand nombre dans les publications des auteurs étrangers ; de plus l'abondance du sujet ne nous permettait pas d'en rapporter de multiples.

INTRODUCTION

Depuis la découverte de l'opium, l'étude de sa constitution et de ses propriétés a tenté les chimistes, les physiologistes et les cliniciens. SYDENHAM qui en a hautement vanté l'action bienfaisante, déclarait qu'il aurait renoncé à la médecine s'il n'avait eu à sa disposition ce précieux médicament, car en effet comme le dit ARNOZAN, « si l'opium n'est le spécifique d'aucune maladie, il modifie heureusement la marche et les symptômes d'un grand nombre d'affections, et mérite d'être un des médicaments les mieux étudiés et les plus employés ».

A l'heure actuelle nous possédons en l'opium un complexe médicamenteux dont les multiples dérivés, isolés peu à peu et étudiés chimiquement et physiologiquement permettent une explication rationnelle des propriétés du latex du pavot blanc, qui grâce à son efficacité et sa fidélité d'action demeure un des pivots de la thérapeutique moderne.

Comme le disait FONSAGRIVES dans ses « Principes de thérapeutique générale » : « La nature nous offre

dans chaque médicament végétal une thériaque et non pas une substance simple » et depuis que SERTUERNER a le premier, en 1806, tiré du règne organique une substance cristalline ayant les caractères des alcalis : la morphine, on a pu isoler et caractériser vingt quatre alcaloïdes dans l'opium (HENRY, 56) presque tous combinés à l'acide méconique qui n'a qu'une action physiologique insignifiante.

De ces nombreux dérivés, les plus utilisés et les mieux connus : morphine, codéine, thébaïne, narcotine, narcéine, papavérine, possèdent des propriétés particulières et parfois opposées ; l'action de l'opium total apparaît donc comme excessivement compliquée, mais devrait se rapprocher de celle des alcaloïdes les plus abondants et les plus actifs.

Or, tandis que l'opium officinal contient 10 o/o de morphine, il ne contient que 0,1 o/o (SIMON (190) à 0,2 o/o (HENRY, 56) de papavérine ; il serait donc logique de penser que l'action de l'opium est dominée par celle de la morphine.

Cela n'est vrai qu'en partie, car si les effets de l'opium sur le système nerveux central se rapprochent beaucoup de ceux de la morphine, son action périphérique en diffère manifestement. D'ailleurs en considérant comme connus tous les alcaloïdes du pavot et leurs actions respectives, on ne pourrait déduire de l'ensemble des propriétés de ces diverses substances l'effet de l'opium total ; l'action pharmacodynamique du mélange n'étant pas égale à la somme des actions des composants.

Il serait donc rationnel de délaisser en thérapeutique l'administration de l'opium brut pour prescrire l'alcaloïde isolé, dont les propriétés nettement connues permettraient d'obtenir des effets thérapeutiques constamment semblables. « Je conseille, disait HUCHARD dans ses consultations médicales, de n'employer à la fois qu'un seul médicament, les alcaloïdes ou glucosides, dont l'action physiologique et thérapeutique soit bien connue... »

Il pourrait aussi être indiqué d'associer les alcaloïdes de l'opium à actions synergiques, et parfois aussi de prescrire en formule magistrale ceux de ces corps qui, bien qu'ayant des propriétés différentes, trouvent leur indication dans le traitement de certains états pathologiques où il est utile de les prescrire consécutivement.

Cette pratique, plus rigoureuse et plus scientifique, permettrait de substituer au complexe alcaloïdique invariable qu'est l'opium, une réunion d'alcaloïdes dont les effets s'adaptent étroitement à la thérapeutique du cas envisagé.

Mais, ces associations ne devront être faites que si l'on en connaît parfaitement les effets. Comme l'a montré ISSEKUTZ (78) pour la grenouille, HEINRICH COESAR (33) pour la souris blanche, la toxicité du mélange des alcaloïdes de l'opium est presque toujours supérieure à la somme de la toxicité propre des composants, et il suffit parfois de retirer de l'opium un de ses alcaloïdes pour en diminuer considérablement le pouvoir toxique,

ainsi que WALTHER STRAUB (196) l'a démontré pour la narcoline.

Quoi qu'il en soit, on peut assez grossièrement, il est vrai, diviser pratiquement les alcaloïdes de l'opium, tant au point de vue chimique qu'au point de vue physiologique, en deux groupes :

1° *Le groupe de la Morphine* : codéine, thébaïne, etc. dont les alcaloïdes dérivent du phénanthrène.

2° *Le groupe de la Papavérine* qui comprend de nombreux alcaloïdes et dans lequel on peut faire rentrer le groupe de la narcoline qui se rapproche de la papavérine par sa constitution chimique : présence d'un groupement benzyl-isoquinoléique, et comme nous le verrons plus loin par ses propriétés physiologiques.

Cette classification des alcaloïdes de l'opium, simple et séduisante au point de vue chimique est surtout intéressante au point de vue physiologique. Nous verrons en effet que chacun de ces deux groupes possède des qualités particulières et parfois opposées qui, faciles à mettre en évidence chez l'homme et les animaux, paraissent infiniment liées avec leur composition chimique. Notons aussi qu'il est curieux de constater au point de vue biologique l'existence dans le suc d'un végétal de deux séries d'alcaloïdes dont certaines propriétés sont diamétralement opposées : le groupe morphinique myo-tonique et le groupe papavérinique myo-dépresseur.

La Papavérine

I

Etude chimique

La Papavérine fut découverte en 1848 par GEORGES MERK (132) qui lui attribua la formule brute $C^{20} H^{21} NO^4$. Mais ce fut GUIDO GOLDSCHMIDT (50) qui en 1885 montra que la papavérine appartient au groupe isoquinoléique, qui compte aussi parmi les alcaloïdes de l'opium la narcotine et la narcéine ; tandis que les alcaloïdes du groupe de la morphine : codéine, thébaïne, etc... dérivent du phénanthrène.

D'après cet auteur la papavérine serait un tétraméthoxybenzylisoquinoléine.

HESSE (57) qui étudia après MERCK la constitution chimique de cet alcaloïde, lui attribua tout d'abord une formule qui différait de la précédente : $C^{21} H^{21} NO^4$; mais il revint ensuite à la formule primitive (59).

Soumise à l'oxydation manganique, la papavérine donne successivement les acides : vératrique, hémipnique, diméthoxycinconique, apyridine-tricarbonique, papavérique et une base de papavéraldine $C^{20} H^{19} NO^5$.

D'autre part, l'oxydation du chlorobenzylate de papavérine donne de la papavéraldine et de l'isobenzylimide hémipnique.

Or l'acide hémipinique est un acide diméthoxyphthalique qui avec la potasse donne à chaud l'acide protocatéchique. De plus, si on chauffe en milieu basique de la papavérine, on obtient de la diméthyl-bromo-pyrocatéchine, de l'acide protocatéchique et de la méthylamine.

Enfin la papavérine chauffée avec l'acide iodhydrique donne quatre molécules d'iodeure de méthyle et une molécule de papavéroline : $C^{16} H^{13} NO^4$ (WURTZ).

On voit donc que la formule de MERCK est vérifiée par ces réactions et que la papavérine est bien un dérivé de l'isoquinoléine.

La synthèse de la papavérine fut tentée par FRITSCHÉ qui en 1903 ayant condensé la tétraméthoxybenzoïne avec l'aminoacétal, traita le produit obtenu par l'acide sulfurique pour fermer la chaîne azotée ; il obtint un produit fondant 15 degrés plus haut que la papavérine.

Cette synthèse fut reprise par PICTET ET GAMS (165) et réalisée.

PRÉPARATION. — La papavérine se prépare actuellement en partant des eaux mères d'extrait d'opium, et le procédé employé, quel qu'il soit, revient finalement à profiter de la très faible solubilité de son oxalate acide.

Ces eaux mères d'où l'on a retiré la morphine, la codéine et la pseudo-morphine à l'état de chlorures sont traitées par l'ammoniaque en excès. On filtre. Le liquide ainsi obtenu renferme de la narcotine, de la papavérine et de la thébaïne. On fait agir sur cette solution l'alcool chaud qui enlève presque toute la narcotine. On transforme alors le produit restant en oxalate.

L'oxalate de narcotine est très soluble dans l'eau, celui de papavérine l'est à peine.

On met la papavérine en liberté en traitant son oxalate par un peu de chlorure de calcium et enfin par l'ammoniaque. On fait cristalliser dans l'alcool bouillant.

La séparation de la papavérine et de la thébaïne s'opère à l'aide de l'acide tartrique : le tartrate de thébaïne étant beaucoup moins soluble que celui de papavérine.

Quant au procédé de MERCK il ne présente plus qu'un intérêt documentaire.

Ajoutons qu'à l'heure actuelle on obtient en France de la papavérine très pure, délivrée à l'état de chlorhydrate constante dans ses effets et d'une toxicité invariable.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — La papavérine est une tétra-méthoxybenzylisoquinoléine G. GOLDSCHMIDT (50) ou plutôt une isoquinoléinéphénilméthanetetraméthylloxylée BERTHELOT et JUNGFLEISCH (21).

Comme presque tous les alcaloïdes solides, elle se comporte comme une base tertiaire.

Elle fond à 147°-148° (GOLDSCHMIDT) à 146°-147° (HESSE) et possède une densité de 1.038 à 1.337 selon la nature du dissolvant qui a servi à la faire cristalliser (SCHROEDER).

Elle se présente sous la forme de prismes rhombiques insolubles dans l'eau.

Sa solubilité dans l'alcool est de : une partie de papavérine pour 86 parties d'alcool à 97° à la température de 15 degrés centigrades.

Elle se dissout dans 258 parties d'éther à froid.

Remarquons d'ailleurs que dans la plupart des solvants, la solubilité de la papavérine est beaucoup plus grande à chaud qu'à froid. Ceci est vrai pour l'alcool, l'éther, le chloroforme et aussi pour le tétrachlorure de carbone où la solubilité de la papavérine est de 0,203 o/o à 17°.

Elle cristallise dans la benzine.

Contrairement à la plupart des alcaloïdes qui sont lévogyres, la papavérine ne dévie pas la lumière polarisée.

C'est une base faible qui bleuit le papier de tournesol rougi par un acide.

L'acide acétique la dissout sans la neutraliser.

Sa chaleur de formation est de 131 calories, 9.

Sa chaleur de combustion de 2.478 calories, 8 a pression constante (LEROY (99 et 100).

RÉACTIONS COLORANTES DE LA PAPAVÉRINE. — De nombreuses réactions colorantes ont été proposées pour caractériser la papavérine. La plus simple et la plus pratique est la suivante :

Une trace de papavérine est dissoute dans l'acide sulfurique concentré ; cette dissolution est totale. Si l'alcaloïde est à l'état de pureté, il ne se produit aucune coloration ; la teinte bleue qu'avait donné MERCK et ANDERSON comme caractéristique n'étant due qu'à des impuretés. On chauffe, une belle coloration violette apparaît alors et persiste à froid mais disparaît si l'on additionne le liquide d'un égal volume d'eau. Elle ne se produit d'ailleurs pas avec l'acide préalablement dilué.

Pour distinguer la papavérine de la morphine HOFFMANN et SCHROFF (68) ont préconisé la réaction suivante : la papavérine donne avec l'iodure double de cadmium et de potassium un précipité blanc nacré en écailles, tandis que la morphine donne une solution au 1/1000^e de minces aiguilles faciles à différencier au microscope.

Parmi les autres réactions colorantes, citons encore les deux suivantes, préconisées par WARREN (20), qui sont très pratiques et très caractéristiques.

La première, consiste en une coloration rose produite par l'acide sulfurique additionnée de formaldéhyde (réactif de Marquis).

La seconde est caractérisée par la teinte gris bleutée produite par le ferricyanure de potassium et le réactif de Marquis.

Notons aussi que l'acide sulfurique chargé de vanadate alcalin, produit avec la papavérine une coloration verte, passant par la chaleur au bleu, puis au violet et au rouge. Quant au trichlorure d'antimoine fondu, il ne donne aucune coloration avec la papavérine (W. SMITH). Mais l'acide sulfurique et l'arséniate de soude à chaud donnent avec la papavérine une coloration rouge vineux passant ensuite au bleu violet. Parmi les autres alcaloïdes, seule la codéine offre une réaction analogue.

SELS. — La papavérine, base insoluble dans l'eau, donne de nombreux sels (voir WURTZ) (212) et des dérivés alkylés. Avec l'acide azotique en excès, il se forme de la nitropapavérine, mais l'azotate de papavérine peut être préparé facilement en faisant agir l'azotate d'argent

sur le chlorhydrate de papavérine à chaud. L'azotate de papavérine cristallise par refroidissement.

Nous étudierons simplement ici les deux sels de papavérine employés en thérapeutique. Ce sont le sulfate et le chlorhydrate.

Le sulfate de papaverine. — Ce sel qui se présente en cristaux monocliniques est intéressant à cause de sa solubilité dans l'eau qui est de 10 o/o à 15°. Il est malheureusement moins actif que le chlorhydrate.

Le chlorhydrate de papaverine. — Est le sel le plus employé. Il se présente sous la forme de cristaux monocliniques blancs, d'une saveur légèrement amère.

Il fond à 220°-221° (GOLDSCHMIDT).

— 210°-213° (HESSE) avec formation de proto-papavérine.

Il est peu soluble dans l'eau : 1 gramme de chlorhydrate de papavérine se dissout dans 37 parties d'eau à 15° ; mais cette solubilité est suffisante pour les usages pharmaceutiques. Il est d'ailleurs beaucoup plus soluble à chaud qu'à froid. Quant à la solubilité dans l'alcool, l'éther et l'huile elle est pratiquement nulle.

Ajoutons qu'au point de vue physiologique ces sels possèdent les mêmes propriétés que la base ; ces propriétés étant inhérentes au noyau alcaloïdique. Il en est de même pour les réactions colorantes.

II

Historique

Si la papavérine fut découverte en 1848, ce ne fut que beaucoup plus tard qu'on étudia ses propriétés pharmacodynamiques. Ce n'est qu'à la fin de la période 1860-1870 qu'elle devint l'objet d'études passagères dont les résultats furent d'ailleurs contradictoires.

Les uns : SCHROFF, K. B. HOFFMANN, BOUCHUT, la considéraient comme absolument inactive ; d'autres avec CLAUDE BERNARD, ALBERS, OTT, SCHROEDER lui attribuèrent surtout des propriétés convulsivantes à doses élevées et pas d'action à faibles doses ; d'autres enfin lui conféraient un pouvoir narcotique important et parmi ceux-ci il faut citer BAXT dont les expériences sur les animaux furent le point de départ des travaux de LEIDESDORF. Plus tard STARK, FRONMULLER, préconisèrent la papavérine chez les aliénés et montrèrent que son action calmante ne s'accompagne pas de la constipation habituellement produite par l'opium.

De ces nombreux travaux, ce sont surtout ceux de CLAUDE BERNARD et de BAXT qui méritent de retenir particulièrement l'attention. CLAUDE BERNARD (20) en 1864 refuse à la papavérine toute propriété narcotique et et classe cette dernière dans les convulsivants immédiatement après la thébaïne. Ce même auteur attribue à la narcéine, qui fait partie du même groupe, de remarquables propriétés narcotiques.

BAXT (17) en 1869, basant ses conclusions sur de multiples expériences, montra que la papavérine peu toxique pour les grands animaux possède des propriétés narcotiques faciles à mettre en évidence. Ce même auteur montra aussi les effets de la papavérine sur le cœur de la grenouille.

Il faut aussi citer les travaux de SICHTING (189) qui en 1869 montra par auto-observation que la papavérine est un narcotique faible et aussi ceux de VON SCHROEDER (185) qui prenant place entre les opinions de CLAUDE BERNARD et de BAXT attribua à cet alcaloïde de faibles propriétés narcotiques et appela l'attention sur le ralentissement du cœur de la grenouille après injection de cette substance.

Mais lorsque K. B. HOFFMANN (64 et 65) eut montré que 0 gr. 04 de papavérine ne produisaient aucun effet chez l'homme ; que BOUCHUT (25) put administrer un gramme par la voie buccale et 0 gr. 10 par la voie sous-cutanée, sans observer d'effets particuliers, la papavérine tomba dans l'oubli. Seul LEUBUSCHER en 1892 appliqua cet alcaloïde au traitement des diarrhées infantiles et obtint de bons résultats en administrant de 5 à 50 milligrammes par 24 heures.

Il faut arriver aux recherches de PAL (1900) pour commencer à voir clair dans le problème de la papavérine. Ce clinicien et physiologiste viennois montra, en effet, le premier, que les alcaloïdes du groupe de la morphine ne sont pas des dépresseurs du tonus intestinal, mais au contraire des substances tonigènes tandis

que les alcaloïdes du groupe de la papavérine agissent comme des inhibiteurs sur les fibres lisses du tube digestif. Ces faits furent d'ailleurs confirmés en 1908 par MAGNUS (122) puis les recherches de POPPER (169), dans le laboratoire de PAL, faites consécutivement à celle de FRANCK qui mirent en valeur les actions antagonistes sur la musculature intestinale des groupes de la morphine et de la papavérine : l'action excitante étant due au premier de ces groupes, l'action dépressive au second.

Ce fut encore PAL qui découvrit que l'action dépressive de la papavérine ne s'étendait pas seulement à la musculature intestinale, mais à toutes les fibres lisses de l'organisme et cela dans toutes les espèces animales examinées. Il étudia alors son action sur la circulation et la tension artérielle, sur les spasmes bronchiques et intestinaux.

Il faut citer aussi les travaux de STRAUB (195 et 196) et de son élève COESAR (33) sur la toxicité de la papavérine et de la narcotine qui appartient au même groupe.

Ceux d'ISSEKUTZ (77 et 78) sur l'action synergique de ces deux substances.

Les recherches de POHL de Bresleau (166), qui s'efforça de démontrer que l'action de la papavérine sur la circulation est conditionnée par le système nerveux central ; ce qui fut d'ailleurs réfuté par les travaux de PAL, par les expériences de MACHT sur les artères coronaires et celles de GUNTHER (52) sur les carotides de bœuf. Citons encore les travaux de REACH (180 et 181)

qui observa que la contraction du muscle obturateur de l'orifice vatérien produite par la physostigmine était inhibée par la papavérine.

Ceux de LEVYSHON (103) et de POHL sur l'influence de la papapérine sur le métabolisme du sucre.

Quant aux recherches de LAIDLAW (93) et de MARSHALL (123), elles ne concernent que le chlorydrate de tétrahydropapavéroline et ne doivent donc pas nous occuper ici.

En 1914 RENON et DESBOUIS (183) étudièrent l'influence de la papavérine sur le cœur.

Quant au sort de la papavérine dans l'organisme, il fit l'objet du travail de SCHNEMANN et de ceux de ZAHN (213 et 214) en 1915.

Ces études concernant cette substance, ont incité les chimistes et les physiologistes à étudier les autres alcaloïdes isoquinoléiques et en particulier la narcotine et la narcéine. Les recherches portèrent aussi sur d'autres dérivés de l'isoquinoléine ; c'est ainsi que la *chélidoline* fut étudiée par HANZLIK (55) dans le laboratoire de H. MEYER de même que l'*émeline* qui d'après WINDAUS et HERMANS est un dérivé isoquinoléique fit l'objet des études de PICK et R. WASITZKY (163).

Plus tard enfin, de 1916 à 1918 MACHT (117) montra que la papavérine agit par son noyau benzyle ; ce qui incita PAL à essayer de remplacer la papavérine par un produit benzylé synthétique.

III

Toxicité

Nous venons de voir, qu'au cours des recherches dont la papavérine fut l'objet, la toxicité de cet alcaloïde fut trouvée différente suivant les auteurs. Pour les uns, la papavérine était un poison convulsivant à bannir de la thérapeutique ; pour les autres, c'était un produit inactif.

Actuellement, la posologie de la papavérine, où plutôt de ses sels — puisqu'ils sont seuls employés — effraye beaucoup de médecins, et les doses de 0 gr. 20 et 0 gr. 30 de chlorhydrate leur paraissent énormes, car elles ne se rapprochent guère des quantités d'alcaloïdes habituellement administrées.

Il est pourtant facile de mettre en évidence la faible toxicité de la papavérine chez l'homme et les mammifères supérieurs. Chez les animaux poïkilothermes, la papavérine est assez nocive, et chez la grenouille, un milligramme par gramme de poids constitue la dose léthale qui est plus faible chez cet animal que celle de morphine.

5 milligrammes par gramme de poids produisent chez la souris blanche des convulsions et la mort en une 1/2 heure (MACHT) ; pour COESAR 0 gr. 016 de papavérine par gramme de poids seraient nécessaires chez ce ron-

geur pour amener la mort. Cet alcaloïde serait donc, chez cet animal, deux fois $1/2$ plus toxique que la morphine. Chez le rat, BRADBURY (27) a montré que 300 milligrammes produisaient une hypotonie de tout le système musculaire strié mais n'amenaient pas la mort.

Pour le lapin, la toxicité est bien différente suivant les expérimentateurs ; pour BRADBURY (27) il faut 480 milligrammes pour amener la mort ; pour KUNKEL (92) les doses supérieures à 1 gramme produisent de la faiblesse musculaire, mais il faudrait des quantités bien supérieures pour tuer l'animal. Cet auteur ne dit malheureusement pas si la papavérine était administrée par la voie buccale ou injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané. LEWIN (102) dans sa toxicologie, donne 2 grammes comme dose mortelle prise par la bouche. Pour le même auteur, la dose de 25 milligrammes en injection sous-cutanée excite le lapin mais ne le tue pas. Quant à nous, nous nous rattachons entièrement à la manière de voir de ZAHN (213) qui a montré que le lapin est très peu sensible à l'action de la papavérine, beaucoup moins que le chien et le chat, et que ce n'est qu'à partir de 0 gr. 25 par kilo qu'on provoque chez cet animal une accélération respiratoire.

Chez le chat, LEWIN (102) montra que des injections intra-veineuses de 0 gr. 01 produisent des convulsions, après la sixième dose, chez des animaux de 2 kilos 500 à 3 kilos.

Quant au chien, il est assez sensible à la papavérine

ZAHN (214) provoqua des phénomènes toxiques avec 0 gr. 06 par kilo d'animal (excitation, puis tremblement, depression et vertige) et fixa la dose léthale à 0 gr. 12 par kilogramme. ZEELEN (215) donne 0 gr. 25 par kilo comme dose mortelle, et BAXT a produit des convulsions chez un chien de 6 kilogrammes avec 0 gr. 10 de papavérine intra-veineuse.

Nous avons nous-mêmes étudié la toxicité du chlorhydrate de papavérine actuellement délivré en France et nous nous sommes servi du cobaye à cet effet.

Si l'on injecte à un cobaye adulte une dose toxique de chlorhydrate de papavérine, on observe des phénomènes bien particuliers se passant dans chacun des principaux appareils.

L'injection étant poussée strictement dans le tissu cellulaire sous-cutané et non dans le péritoine, il s'écoule tout d'abord trois ou quatre minutes avant que l'animal présente des phénomènes anormaux. Après ce laps de temps, le cobaye commence à mâchonner, il lève la tête et la balance de droite à gauche, parfois il est agité d'un tremblement soudain et présente une défécation. A cette période les mouvements respiratoires et les battements cardiaques sont très accélérés. Soudain, l'animal s'abat sur le côté et présente aussitôt une série de convulsions, qui débutant par une phase tonique courte à laquelle succède une phase clonique d'une assez longue durée, se terminent soit par la mort, soit par une phase dyspnéique caractéristique. Les membres battent l'air furieusement, la tête s'étend et se fléchit d'une manière spasmodique. Ces secousses convulsives

durent une ou deux minutes suivant la dose injectée, puis font place à un état spécial où l'animal qui n'est pas dans le coma, qui n'est pas anesthésié — puisqu'il conserve sa sensibilité et réagit aux excitations — présente une série de mouvements respiratoires extrêmement pénibles : couché sur le flanc on le voit 13 à 15 fois par minute faire une violente inspiration, la bouche largement ouverte. Cet état peut se prolonger 10 à 15 minutes et même plus, puis peu à peu les inspirations deviennent moins fortes et plus courtes et cessent enfin, l'animal succombant par arrêt respiratoire, le cœur continuant à battre pendant quelques minutes après l'arrêt de la respiration.

Si la dose n'est pas mortelle, la période d'inspirations spasmodiques se prolonge, les mouvements respiratoires deviennent plus amples et plus faciles et en moins d'une 1/2 heure le cobaye revient à son état normal, sans qu'il paraisse se ressentir de cette intoxication passagère.

On peut donc dire que chez cet animal l'intoxication par la papavérine se déroule en trois périodes :

Une phase d'accélération respiratoire et cardiaque ;

Une phase de convulsions toniques et cloniques ;

Une phase dyspnéique qui aboutit ou non, selon les doses, à la mort par arrêt de la respiration.

Il convient de noter que, pendant toute la durée d'action du médicament, la sensibilité demeure peu à peu intacte, sauf à la période terminale, où l'on constate de l'analgésie.

De plus la papavérine ne possède chez le cobaye aucune action narcotique ni anexosmotique ; elle ne parait pas avoir d'action nocive sur le cœur et la mort de l'animal semble due à l'effet de cette substance sur le centre respiratoire et non à son action sur les muscles où sur les nerfs de la respiration.

Ces expériences furent répétées sur douze cobayes différents qui réagirent de façon identique à l'injection de papavérine. Quant à la dose toxique de chlorhydrate de papavérine introduite en injection sous-cutanée chez cet animal, nous avons pu la fixer après de nombreux tâtonnements à *0 gr. 30 par kilogramme*. On voit donc que chez le cobaye la toxicité du chlorhydrate de papavérine est extrêmement faible ; il en est d'ailleurs de même chez tous les gros mammifères et en particulier chez l'homme où nous allons maintenant l'étudier.

Toxicité et doses de la papavérine chez l'adulte.

On ne peut guère conclure pour déterminer la toxicité de la papavérine chez l'homme, des expériences sur les animaux. On sait en effet que ceux-ci sont influencés d'une façon toute différente par les alcaloïdes, et par exemple, qu'« un lapin n'est tué qu'avec une dose de 0 gr. 37 de morphine par kilogramme, dose qui suffit à elle seule pour tuer 6 hommes de poids moyen » ARNOZAN » (1). On connaît aussi les doses énormes

(1) Précis de thérapeutique.

d'atropine que peut supporter cet animal. Quoi qu'il en soit d'ailleurs pour les autres alcaloïdes, la papavérine se montre aussi bien chez les gros animaux que chez l'homme d'une toxicité très faible.

Dans toutes les publications faites jusqu'à ce jour, nous n'avons pu relever un seul cas d'intoxication ayant dépassé le stade narcotique. Il n'y a pas non plus d'exemple relatant une action secondaire nocive.

Aussi est-il absolument inutile de débiter par de faibles doses, absolument inopérantes, ainsi que le veut KLEMPERER (86) qui administre 1 centigramme de chlorhydrate comme dose initiale. Mais il ne faut pas non plus tomber dans l'excès contraire et atteindre avec BLYTH (22) des doses de 1 gramme et même avec BOUCHUT (25) des doses dépassant ce chiffre ; bien que SCHROFF et HOFFMANN (68) prétendirent n'avoir remarqué aucune action avec des doses de 45 centigrammes.

Il faut arriver aux travaux de PAL, suivis de ceux de FRIGYER et de KISS en 1923, pour être fixé d'une façon définitive sur la posologie de cet alcaloïde.

Pour PAL, la dose maxima à employer chez l'adulte est de 0 gr. 24 de chlorhydrate de papavérine par 24 heures, administré par voie buccale et en 4 fois (142).

Pour FRIGYER (46) qui utilisa ce produit dans le service de JENDRASSIK, la dose maxima de chlorhydrate de papavérine doit dépasser la limite fixée par PAL et atteindre 0 gr. 40 et même 0 gr. 50 par jour, tout en ne dépassant pas 8 à 10 centigrammes par prise.

Pour cet auteur, la quantité de papavérine administrée doit être suffisante pour que l'effet narcotique soit

atteint. Une légère somnolence contrôle l'action de cet alcaloïde, et prévient en même temps qu'on a atteint la dose maxima. De nombreuses observations sont rapportées par FRIGYER et montrent que c'est souvent à cause de l'insuffisance de doses que la papavérine reste inactive et que les quantités à administrer sont variables suivant les sujets.

Ces faits sont d'ailleurs contrôlés fréquemment dans la pratique journalière, et on voit par exemple un spasme pylorique nullement influencé par une dose de 0 gr. 25, céder brusquement avec 2 centigrammes de plus.

Quant à la dose maxima chez l'homme elle est atteinte, à notre avis, lorsque l'action narcotique commence à se manifester par une somnolence légère ; cette dose qui est d'ailleurs éminemment variable, ne devant être atteinte qu'assez rarement pour les usages thérapeutiques.

Notons à ce sujet que l'effet thérapeutique cherché et l'action narcotique sont le plus souvent indépendants et qu'il est des sujets, rares il est vrai, où le premier effet de la papavérine est de provoquer une somnolence accentuée, sans qu'on obtienne l'action thérapeutique voulue. La dose maxima légèrement narcotique chez l'homme adulte nous a paru dans la plupart des cas comprise entre 0 gr. 35 et 0 gr. 45 par jour ; le chlorhydrate de papavérine étant administré par voie buccale. Mais nous pouvons dire qu'il n'est pas nécessaire, le plus souvent, d'atteindre de pareilles doses, et que les

quantités moyennes à administrer varient, en général, entre 0 gr. 15 et 0 gr. 35.

En injection sous-cutanée, forme sous laquelle le chlorhydrate de papavérine est très souvent employé, la plupart des auteurs sont d'accord pour ne pas dépasser 0 gr. 20 à 0 gr. 25 par jour. Nous nous rangeons pour notre part à cette posologie en ayant soin de ne pas dépasser 6 à 7 centigrammes par injection. On fait, en général, des piqûres de 0 gr. 04 à 0 gr. 05 de chlorhydrate de papavérine, ces doses pouvant être répétées 4 à 5 fois par jour, suivant les réactions du sujet.

Mentionnons à ce propos, que la quantité d'alcaloïde à administrer dépend de l'effet thérapeutique que l'on cherche à obtenir ; elle sera en général plus grande, si on cherche par exemple à abaisser la tension artérielle, que si on s'efforce simplement de vaincre une toux opiniâtre ou de combattre un spasme intestinal. Nous étudierons avec chaque appareil, les doses et le moment d'administration les plus recommandables.

La voie intra-veineuse très active est utilisée dans les cas d'urgence, l'effet se produisant au bout de quelques secondes. On administre, en général 0 gr. 005 à 0 gr. 01 pour la première injection ; si ces doses sont bien supportées il peut être indiqué de les doubler, et même d'arriver avec prudence à 0 gr. 04 ou 0 gr. 05 par injection.

Pour la *voie rectale*, qui présente souvent de sérieux avantages, la posologie du médicament est la même que par la voie buccale.

Nous pouvons donc dire, que *chez l'adulte la papavérine est très peu toxique, que sa posologie moyenne est de 0 gr. 15 à 0 gr. 35 per os, 0 gr. 05 à 0 gr. 25 par la voie sous-cutanée, 0 gr. 005 à 0 gr. 01 par la voie intra-veineuse.* Ces doses ne sont d'ailleurs que des points de repère et il conviendra toujours, si l'on n'obtient pas les résultats voulus, de chercher chez chaque sujet la dose maxima.

Nous insistons sur ce fait, qu'aucun accident n'est à craindre dans l'administration de la papavérine, même à fortes doses. La quantité nécessaire pour obtenir l'effet narcotique étant très éloignée de la dose toxique ; il suffit de procéder prudemment par augmentations progressives.

TOXICITÉ DU CHLORHYDRATE DE PAPAVÉRINE ASSOCIÉ A D'AUTRES ALCALOÏDES DE L'OPIMUM. — Tout ce que nous venons de dire, ne s'applique qu'au chlorhydrate de papavérine employé seul, et nous voulons maintenant dire un mot de la toxicité de cette substance, lorsqu'elle est associée aux autres alcaloïdes du pavot.

Sans faire de polylpharmacie, il peut être en effet indiqué d'administrer simultanément plusieurs médicaments synergiques ou possédant des propriétés différentes, mais il ne semble pas que la toxicité des associations médicamenteuses ait été suffisamment étudiée.

Comme l'a fait remarquer depuis longtemps MANQUAT (1) « l'addition des deux actions même modérées peut devenir toxique » et cela est particulièrement vrai pour les alcaloïdes de l'opium.

(1) Principe de thérapeutique raisonnée et pratique.

Au sujet de la papavérine, HEINRICH COESAR (33) dans ses « Recherches sur les modifications de la toxicité de la morphine associée à d'autres alcaloïdes de l'opium » a montré chez la souris blanche l'augmentation considérable de la toxicité dans les systèmes morphine-papavérine et morphine-narcotine-papavérine. On connaît aussi les expériences de WALTHER STRAUB (96) qui a montré que la présence de la narcotine augmentait considérablement le pouvoir toxique de l'opium.

D'autre part, B. V. ISSEKUTZ (78) dans son travail sur « l'Action synergique des alcaloïdes de l'opium » a établi pour que certaines combinaisons, l'effet total est plus élevé que la somme des effets considérés isolément.

Il donne une augmentation de 25 o/o dans le système papavérine-narcotine,

15 o/o dans le système codéïne-narcotine,

15 o/o dans le système morphine-papavérine,

32 o/o dans le système morphine-narcotine,

41,3 o/o dans le système morphine-papavérine-narcotine.

De plus cet auteur admet que la synergie papavérine-narcotine est au maximum lorsque ces deux alcaloïdes sont mélangés dans le rapport d'une partie de papavérine pour deux de narcotine. On voit donc que la thérapeutique par les associations alcaloïdiques est extrêmement complexe, et il sera prudent de s'en abstenir si on ne connaît pas parfaitement la toxicité et les effets du système prescrit.

IV

Mode d'administration chez l'adulte

Nous avons vu dans le précédent paragraphe que les doses de chlorhydrate de papavérine administrées par la bouche, étaient en moyenne de 15 à 35 centigrammes par jour chez l'adulte, mais qu'il convenait dans quelque cas, de dépasser cette quantité et d'arriver à la dose maximum narcotique qui peut être très élevée. Quoi qu'il en soit, on ne dépassera pas 10 centigrammes par prise, mais on ne s'arrêtera pas non plus aux petites doses, toujours inopérantes.

Quelle que soit la quantité administrée et la voie d'introduction employée, nous voulons maintenant insister sur quelques règles qui régissent l'administration du chlorhydrate de papavérine :

L'administration fractionnée ;

La nécessité des doses croissantes.

L'obligation de combattre l'accoutumance.

Si, en effet, les doses moyennes de 10 à 20 centigrammes, peuvent être administrées en 4 fois, il est de toute nécessité d'augmenter le nombre de prises, si la quantité d'alcaloïde dépasse ces doses. En général, nous ne dépassons guère 6 à 8 centigrammes par prise ; la dose habituelle étant de 0 gr. 05 administrée en une fois. Il est commode d'ailleurs, au point de vue mné-

motechnique de fractionner la dose *pro die*, en autant de prises que la quantité totale journalière contient de fois 0 gr. 05. Cette pratique est celle que nous avons adoptée chez l'adulte, où elle nous a toujours donné satisfaction.

Ajoutons que l'administration de la papavérine, par doses fractionnées, n'a pas seulement pour but d'éviter de problématiques accidents toxiques, mais bien plus de permettre à cette substance dont l'action est souvent fugace, une continuité et une régularité d'effet plus grande.

Quant à la nécessité d'administrer des doses croissantes, elle découle de la recherche obligatoire, de la quantité active variable pour chaque sujet, et de l'accoutumance fréquente du malade. Il n'est pas rare, en effet de constater qu'une quantité de chlorhydrate de papavérine suffisante à un certain moment pour obtenir un effet thérapeutique donné, ne l'est plus quelques jours après.

Il convient donc, après avoir par tâtonnements successifs déterminé par la dose nécessaire et suffisante pour chaque cas particulier, d'augmenter celle-ci légèrement et régulièrement dans les jours qui suivent pour obtenir une action identique. L'accoutumance à la papavérine n'est d'ailleurs en général que passagère ; si cet alcaloïde devient inactif il suffit de cesser son administration pendant quelques jours, pour voir réapparaître chez le sujet traité des effets identiques, à ceux qu'on avait primitivement constatés.

Rappelons aussi, que dans l'administration du chlorhydrate de papavérine, il est nécessaire de se souvenir que seule sa solubilité dans l'eau se prête aux usages thérapeutiques. On ne prescrira donc cette substance qu'en solution aqueuse, où à l'état cristallin. Ajoutons enfin que son coefficient de solubilité, qui est de un gramme de chlorhydrate de papavérine pour 37 grammes d'eau à 18° est assez difficilement atteint. *Il conviendra donc en pratique de ne pas dépasser le titre de 1 gr. pour 50 grammes d'eau, c'est-à-dire de 0 gr. 02 par centimètre cube*, solution qui suffit en général à tous les besoins.

Il sera aussi de bonne pratique de dissoudre le chlorhydrate de papavérine dans l'eau tiède ; sa solubilité étant beaucoup plus grande à chaud qu'à froid.

Le thérapeute n'oubliera pas non plus que la papavérine et ses sels faisant partie du tableau B, sont soumis au règlement concernant les substances dudit tableau.

On peut donc dire en résumé, que lors de la prescription du chlorhydrate de papavérine, il faudra se souvenir :

De fractionner les doses.

De les augmenter progressivement pour arriver à la dose efficace.

De combattre l'accoutumance.

Et enfin que cette substance ne peut s'administrer pratiquement qu'à l'état cristallin, ou en solution aqueuse ne dépassant pas 1/50°.

Voici quelques formules que nous avons l'habitude de prescrire couramment :

Chlorhydrate de papavérine... quatre-vingts centigr.

Eau distillée de laurier cerise.. 10 cc.

Eau distillée... 30 cc.

X gouttes de cette solution = 1 centigramme de chlorhydrate de papavérine.

On peut aussi employer à la place de l'eau de laurier cerise, l'eau chloroformée, pour éviter les moisissures qui se forment facilement dans le soluté simple et prescrire :

Chlorhydrate de papavérine.... soixante centigr.

Eau chloroformée..... 10 cc.

Eau distillée..... 20 cc.

Ces solutions sont très pratiques chez l'enfant et chez l'adulte, car elles permettent le fractionnement et l'augmentation journalière des doses : mais on pourra prescrire également le chlorhydrate de papavérine en paquets, cachets, pilules, granules, tablettes, etc. suivant les cas à traiter. Il est regrettable que l'industrie pharmaceutique française ne délivre pas cet alcaloïde sous une forme commode ; en tablettes par exemple comme cela se fait depuis longtemps à l'étranger.

Nous n'avons jusqu'ici étudié que le mode d'administration par la voie buccale, mais la voie sous-cutanée est souvent très utile et formellement indiquée dans certains cas.

Les injections, le plus souvent indolores, quelquefois légèrement douloureuses, mais toujours très sup-

portables si elles sont faites assez profondément dans le tissu cellulaire sous-cutané, ne s'accompagnent le plus souvent d'aucune sensation désagréable, si la solution est injectée dans les muscles.

Nous nous servons en général de la solution suivante :

Chlorhydrate de papavérine..... cinq cent.
Solution de chlorure de sodium à 7^o/000... 2 cc, 5
pour une ampoule. 1 à 4 par jour.

Ajoutons que cette solution doit être conservée par des ampoules de verre coloré et dur non alcalin. On peut aussi se servir simplement d'une solution dans l'eau distillée.

Pour la voie intra-veineuse qui a été employée avec succès dans les cas d'urgence (angine de poitrine), on utilise une solution plus diluée ; nous nous sommes servis de la préparation suivante ;

Chlorhydrate de papavérine..... deux cent.
Solution de Nacl à 7 g. pour mille. 8 cc.
pour une ampoule.

On doit débiter prudemment, en injectant lentement 0 gr. 005 à 0 gr. 01 de papavérine. Il conviendra de ne pas oublier que l'injection intra-veineuse est contre indiquée dans les maladies du myocarde et les hémorragies artérielles récentes de la grande circulation.

Quant à la voie rectale, elle peut être aussi utilisée aux mêmes doses que la voie buccale. Elle est particulièrement indiquée dans les affections du petit bassin.

Associations, Incompatibilités. - Comme nous l'avons déjà vu les associations médicamenteuses sont en général insuffisamment connues quant à leur toxicité et nous ne pouvons assez insister sur l'intérêt qu'il y a d'employer la papavérine seule.

Cependant, certaines associations et en particulier la combinaison *papavérine-atropine* peuvent être employées. Cette dernière réalise en effet par la réunion de ces deux alcaloïdes une médication antispasmodique très active.

Nous étudierons plus particulièrement l'association papavérine-atropine au chapitre consacré au traitement des maladies spasmodiques du tube digestif ; mais nous croyons utile d'en dire quelques mots ici.

Il paraît, en effet, peu rationnel d'employer simultanément deux substances dont les actions sont opposées sur bien des points. Or, nous savons que tandis que la papavérine diminue l'activité du système nerveux central, l'atropine l'augmente à doses thérapeutiques ; qu'au niveau du tube digestif l'atropine augmente le péristaltisme gastro-intestinal tandis que la papavérine le paralyse. Il n'en est pas moins vrai que l'association papavérine-atropine donne en clinique de merveilleux résultats. L'effet thérapeutique de cette combinaison est supérieur à la somme des actions de ces deux corps utilisés séparément et permet de traiter avec plein succès les spasmes des systèmes musculaires lisses, tout en supprimant certaines actions secondaires portant sur les autres appareils.

Nous employons à cet effet soit la solution suivante ;

Sulfate neutre d'atropine.....	cinq milligr.
Chlorhydrate de papavérine.....	quarante centigr.
Eau de laurier cerise	{ àà 10 cc.
Eau distillée.....	

XX gouttes de cette solution $\equiv$ 1/4 de milligramme de sulfate d'atropine et deux centigrammes de papavérine.

Soit pour certaines affections gastro-intestinales :
entéro colite spasmodique, spasme gastrique.

Chlorhydrate de papavérine.....	trois à cinq cent.
Poudre de Belladone	0 gr. 01.
Magnésie calcinée... }	{ àà..... 0 gr. 25.
Craie préparée..... }	

Pour 1 paquet ou cachet , 3 à 5 par jour.

Quant aux incompatibilités de la papavérine ce sont celles de tous les alcaloïdes : tanin, iode, chlore, sublimé; etc.

Faisons à ce sujet remarquer que le chlorhydrate de papavérine étant pratiquement insoluble dans l'alcool froid, on ne devra pas le prescrire en solution alcoolique.

V

Le chlorhydrate de papavérine chez l'enfant

A peu près inusité en France en thérapeutique infantile et peu employé à l'étranger, malgré quelques essais tentés en Allemagne et en Autriche, le chlorhydrate de papavérine ne semble pas être entré dans la pratique courante.

La cause de cet oubli, ou plutôt de cette réprobation nous semble due à l'insuffisance des études et à l'idée préconçue de la grande toxicité des alcaloïdes de l'opium chez les enfants. Ayant présent à l'esprit les doses minimales d'opium et surtout de morphine, le médecin hésite à prescrire les doses actives de papavérine qu'il trouve formidables. Ces doses sont pourtant inoffensives et nous avons pu pendant nos deux années d'internat à l'Asile de la Ville de Paris à Hendaye, qui héberge près de 700 enfants, expérimenter largement cette substance, montrer son inocuité absolue et en fixer la posologie.

La toxicité de l'opium total, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, nous semble en effet surtout due aux alcaloïdes dérivés du phénanthrène : et si l'on dispose de papavérine pure, l'intoxication n'est pas à redouter. Nous ne l'avons jamais observée. Dans les débuts de notre expérimentation relative à l'administration du chlorhydrate de papavérine chez l'enfant, nous avons

débuté par des doses minimes, (2 à 5 centigrammes chez des enfants de 7 à 8 ans, qui étaient le plus souvent inefficaces, et ce ne fut que par des tâtonnements prolongés et un très grand nombre d'essais thérapeutiques, que nous sommes arrivés à fixer les doses que l'on doit administrer aux enfants.

Nous n'avons pas l'expérience du chlorhydrate de papavérine chez le nourrisson, mais cet alcaloïde serait parfaitement supporté. La dose utile serait pour KNOPFELMACHER (88) et MAYERHOFER (128) de 0 gr. 01 en injection sous-cutanée. Cet alcaloïde peut aussi être administré facilement dans le lait du biberon à la dose de 1 à 3 centigrammes par prise de 5 milligrammes.

Chez les enfants de 1 à 16 ans, nous pouvons schématiser les règles de la posologie du chlorhydrate de papavérine, administré par la bouche en disant :

1° Que la dose progressivement atteinte de 0 gr. 01 par année d'âge est toujours parfaitement tolérée, et peut être considérée comme une dose moyenne.

2° Qu'il convient de commencer l'administration du médicament par une dose quatre fois moindre.

3° Que cette dose de 1 centigramme par année d'âge est presque toujours nécessaire, mais pas toujours suffisante pour obtenir l'effet thérapeutique cherché.

4° Que dans ces conditions, on peut sans hésiter atteindre la dose de 0 gr 015 par année d'âge, qui ne présente aucun inconvénient et ne correspond pas en général à la dose narcotique.

5° On peut même si on le désire dépasser cette quantité, mais cela en surveillant constamment l'enfant et en cessant le médicament dès l'apparition de la somnolence.

Mentionnons enfin que tout ce que nous avons dit chez l'adulte au sujet de l'administration du chlorhydrate de papavérine, s'applique aussi à l'enfant.

Nous devons en particulier insister sur le fractionnement des doses qui permet de faire tolérer aux enfants de fortes quantités de papavérine.

Quant à l'injection intra-musculaire, elle peut être employée chez l'enfant sans aucun danger.

De 1 à 3 ans on pourra employer 0 gr. 005 à 0 gr. 01 par injection.

De 3 à 5 ans	—	0 gr. 01 à 0 gr. 02
--------------	---	---------------------

De 5 à 15 ans	—	0 gr. 02 à 0 gr. 04
---------------	---	---------------------

Ces injections pourront être répétées deux à trois fois dans la journée.

Quant à l'injection intra-veineuse elle ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans.

On voit donc que le chlorhydrate de papavérine par son innocuité, sa facilité d'administration, et comme nous le verrons plus loin par ses propriétés spéciales, devrait prendre une place importante en thérapeutique infantile.

VI

Etude physiologique et clinique de la Papavérine

Ce n'est guère que depuis les recherches de PAL que la papavérine est couramment employée en thérapeutique, tout au moins à l'étranger. Cet auteur a en effet montré que cette substance *possède une action élective sur la fibre musculaire lisse* ; et que cette action consiste dans un pouvoir antispasmodique puissant agissant sur toute la musculature lisse de l'organisme humain.

Cet alcaloïde permet le relâchement des muscles végétatifs sans les paralyser et *possède la propriété d'avoir une action d'autant plus accentuée que l'état spasmodique de la musculature lisse est plus marqué* ; autrement dit, l'effet dépresseur de la papavérine qui est à peu près nul chez le sujet normal devient évident lorsqu'il s'agit de traiter une affection spasmodique.

Avant d'étudier cette action inhibitrice de la papavérine sur les muscles lisses, qui est son action physiologique dominante, nous voudrions dire un mot sur notre conception du spasme.

Pour les muscles volontaires, chaque contraction indépendante de la volonté du sujet est un spasme, mais pour les muscles lisses la définition du spasme est plus complexe.

Nous appelons spasme d'un organe creux, un état particulier de cet organe caractérisé par un raccourcissement des cellules musculaires lisses, avec augmentation des couches cellulaires et durcissement de ces éléments. Cet état s'accompagne dans le plus grand nombre de cas de phénomènes douloureux, plus ou moins nets. Le spasme n'est pas en effet un simple raccourcissement des éléments contractiles, car il suffit de remarquer que de nombreux organes creux présentent parfois des contractions physiologiques pouvant même aller jusqu'à disparition complète de leur lumière, sans que pour cela il y ait spasme.

Quant à l'élément douleur, il intervient le plus souvent mais non d'une façon absolument constante, et nous ne pensons pas comme le veulent certains auteurs, que le spasme soit un phénomène physiologique qui ne devient pathologique que s'il s'y ajoute des phénomènes sensitifs.

Les douleurs dues au pincement des terminaisons nerveuses entre les cellules contracturées, sont excessivement fréquentes dans les spasmes, mais elles peuvent manquer dans les contractures légères et dans les spasmes de très longue durée où le mouvement des cellules est minime.

On voit donc qu'en somme, tout spasme du système végétatif est caractérisé par deux processus bien particuliers et distincts : le raccourcissement des cellules.

leur durcissement.

Le premier de ces phénomènes dépend de la fonction

kinétique de la cellule ; le second de sa fonction tonique. C'est à PAL que nous devons la distinction de ces deux attributs de la cellule musculaire lisse, qui sont sous la dépendance du système nerveux sympathique et parasympathique.

Il existe une relation étroite entre ces deux fonctions chacune conservant pourtant une certaine indépendance. Si le mouvement réclame un certain tonus, le tonus peut s'accroître ou diminuer indépendamment du mouvement ; fait qu'il est facile de constater expérimentalement.

Le spasme est dû à une excitation des deux fonctions myotoniques et myokinétiques de la cellule.

Il y a donc schématiquement deux sortes de spasmes :

1°. — Un spasme dû à la prédominance de l'exagération de la fonction myotonique ; spasme permanent, dur, sans ondulation, se rencontrant au niveau des grosses masses musculaires et en particulier des sphincters.

2°. — Un spasme dû à la prédominance de l'augmentation de la fonction myokinétique, spasme ondulant, katastaltique ou anastaltique.

Or la papavérine, et presque toute son action physiologique tient dans cette phrase : *Agit uniquement sur la fonction myokinétique de la cellule musculaire lisse*. Son effet antispasmodique, se manifeste donc surtout sur les spasmes où le mouvement est prédominant ; mais comme nous savons que les deux fonctions toniques et kinétiques sont le plus souvent solidaires et

qu'en tous cas il n'y a jamais de spasme hyperkinétique pur, pas plus que de spasme hypertonique pur, la papavérine agira sur toutes les manifestations spasmodiques indistinctement.

Si l'une des deux fonctions principales de la cellule diminue brusquement, si par exemple son métabolisme nutritif décroît avec rapidité, le spasme cesse ; mais si c'est la fonction kinétique qui s'affaiblit, la fonction tonique restant normale, ou même s'exagérant, il se produit en même temps qu'une diminution de la motilité, un état hypertonique créé par la dissociation kinéto-tonique de la fibre, qui est un terrain très favorable à la production d'un spasme qui surviendra à la moindre exagération de la fonction kinétique.

Dans ces cas d'hypertonie pure la papavérine ne donne aucun résultat, mais elle devient active s'il s'ajoute à l'hypertonie musculaire une exagération des mouvements de la cellule lisse.

Le traitement par le chlorhydrate de papavérine des affections où seule la fonction tonique est augmentée est donc illogique, car si la fonction kinétique est sous la dépendance du tonus, c'est-à-dire du métabolisme nutritif de la cellule, le tonus lui-même ne dépend pas de la fonction kinétique : il peut demeurer invariable bien que le mouvement cesse ; le muscle reste alors dans son état de contracture et on aboutit parfois à la sténose permanente.

VII

Du traitement des états spasmodiques

Le spasme peut avoir une origine psychique où une origine réflexe. Le premier relève surtout de la psychothérapie, c'est donc du second que nous allons nous occuper.

Comme nous l'avons vu, le spasme est caractérisé par une exagération des fonctions myotoniques et myokinétiques ; il faudra donc essayer d'agir sur ces deux processus.

Pour abaisser la fonction myokinétique, nous possédons avant tout deux médicaments :

La papavérine et les substances benzyles-isoquinoléiques qui agissent sur la cellule musculaire elle-même, et peu sur les nerfs.

L'atropine qui possède une action paralysante bien connue sur le parasymphatique.

Il est donc tout à fait rationnel, d'associer ces deux substances (Zweig (218) mais il convient de les administrer à doses assez fortes pour produire l'action antispasmodique recherchée. Nous tenons pourtant à signaler que si la papavérine agit particulièrement sur la cellule musculaire lisse, elle nous à paru posséder une action évidente sur les terminaisons nerveuses vago-symphatiques, et si aux doses habituelles il ne se produit pas de paralysie vraie de ces nerfs, il est à peu près constant de trouver leur excitabilité considérable-

ment diminuée. D'ailleurs, il est des auteurs comme HIRZ (62 et 63) qui soutiennent le même point de vue.

Comme nous l'avons dit plus haut, l'action de la papavérine est d'autant plus grande que la fonction myokinétique de la cellule est plus accentuée.

Dans les cas non pathologiques l'effet est à peu près nul, ce qui explique l'opinion de certains auteurs tendant à conclure à l'absence d'efficacité de la papavérine.

Il est facile d'ailleurs de se rendre compte des effets expérimentaux du chlorhydrate de papavérine : après administration de la muscarine le spasme bronchique est jugulé par la papavérine, de même que l'irritation intestinale causée par la physostigmine ou l'hypertension provoquée par l'adrénaline.

Nous sommes donc assez bien armés pour combattre l'exagération du mouvement des cellules, nous le sommes moins bien pour lutter contre l'exagération du tonus.

Pour combattre cette hypertonie, il faudrait paralyser le sympathique. Or il n'existe pas en thérapeutique de substance à action exclusivement sympathicotrope — sauf peut-être l'ergotamine — qui permettent de paralyser les terminaisons du sympathique et par conséquent de diminuer le tonus.

Seuls les moyens mécaniques, peuvent être utilisés à cet effet : cathétérismes, dilatactions, peuvent amener une diminution de la tonicité musculaire. Ajoutons à ce sujet, que certains agents physiques et la chaleur en particulier, sont de bons antispasmodiques et il est fréquent d'observer qu'une fièvre élevée fait souvent cesser les spasmes des muscles lisses.

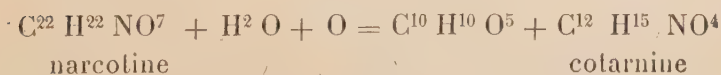
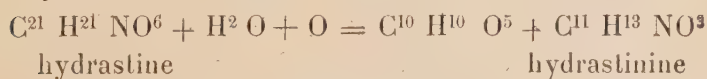
VIII

Relations entre la structure chimique de la Papavérine et son action physiologique

Nous venons de voir que la propriété la plus importante de la papavérine, consiste dans le pouvoir que possède cet alcaloïde d'exercer un effet inhibiteur sur le mouvement de la cellule musculaire végétative. Or, cet alcaloïde contient dans sa molécule un double noyau important, formé par une combinaison benzyle-isoquinoléine, et il était intéressant de savoir, si c'était à l'un ou à l'autre de ces deux groupements, ou à leur combinaison, que la papavérine devait son action sur la fibre lisse.

C'est à MACHT (117), pharmacologue de l'Université de Baltimore, que nous devons la solution de ce problème.

Partant de l'hydrastine et de la narcotine, qui contiennent chacune un double noyau benzyle-isoquinoléique et qui agissent d'une façon analogue à la papavérine sur le muscle lisse ; il soumit ces deux substances à l'oxydation et obtint l'hydrastinine et la cotarnine.



Ces deux alcaloïdes ne diffèrent de l'hydrastine et de

la narcoline que par l'absence du groupement benzyle.

Or, ces dérivés non benzylés ne produisent aucune inhibition sur la fibre musculaire lisse, bien au contraire ils peuvent avoir un effet stimulant.

L'action inhibitrice des alcaloïdes benzyl-isoquinoléiques sur les fibres lisses de l'organisme humain, doit donc être attribuée à la présence du groupement benzyle dans leurs molécules.

Ceci est d'ailleurs surabondamment démontré par les expériences portant sur le chlorhydrate d'isoquinoléine seul, qui ne possède aucune action sur les fibres lisses. Il est aussi intéressant de signaler que si tous les dérivés de la morphine produisent une excitation des contractions des muscles lisses, un seul de ces corps, *la péronine* produit une inhibition ; or, cet alcaloïde est le seul qui contient dans sa molécule un groupement benzyle. Signalons enfin, que *la benzamide* qui contient deux noyaux benzyles produit une prompte inhibition des spasmes musculaires végétatifs.

Tous ces faits montrent donc bien que c'est le groupe benzyle, et lui seul qui produit l'effet inhibiteur.

MACHT (117) montra de même pour le groupe de la morphine, que les effets stimulants observés sur les contractions des organes creux n'étaient pas dus au phénanthrène, mais à la partie pyridinique ou pipéridinique de la molécule.

Il est donc très important de connaître avec précision, l'action de l'opium total sur la fibre musculaire lisse. Les expériences sur les animaux et sur l'homme

ont montré : que dans l'administration de l'opium brut, ou du pantopon, l'action sur les fibres lisses des alcaloïdes contenant un noyau benzyle est prédominante *l'effet général sur le système musculaire lisse se traduit donc par une diminution ou une inhibition de la fonction kinétique de ce dernier.*

D'après MACHT (110) la principale exception à cette règle est réalisée par la réaction de l'utérus, après administration d'opium total. « Tandis que la morphine administrée seule tend à stimuler les contractions de l'utérus, et que la papavérine administrée seule produit un effet inverse ; si on administre du pantopon contenant 50 o/o de morphine, l'effet inhibiteur de la papavérine n'est pas toujours suffisant pour surmonter complètement l'action tonique de la morphine, comme cela se passe généralement pour les autres organes. »

A part cette exception, il est facile de mettre en évidence, en particulier sur les fibres lisses du tube digestif, que le mélange de 2 parties de morphine plus 1 partie de papavérine, agit comme antispasmodique et déprimant ; l'action excitante de la morphine étant annihilée par celle de la papavérine.

Il en est de même dans l'opium total, ou les alcaloïdes benzyl-isoquinoléiques et pyridine-phénanthréaniques sont dans le rapport de 3 à 5.

Les actions respectives des alcaloïdes du groupe morphine : codéine, thébaine etc., et du groupe papa-

vérine : narcotine, narcéine, cryptopine etc., ne sont d'ailleurs pas directement opposées et peuvent s'ajouter pour agir d'une façon particulière. Cet effet a été constaté par PAL pour la combinaison morphine-atropine : l'effet tonique et excitant de la morphine sur l'intestin étant plus accentué après action de l'atropine.

IX

Comparaison des produits benzylés synthétiques et du chlorhydrate de papavérine

Lorsque l'action de la papavérine fut rapportée au groupement benzyle, on chercha à remplacer cet alcaloïde par des corps synthétiques contenant dans leurs molécules un ou plusieurs groupements benzyle ; ce furent surtout le benzoate de benzyle et l'acétate de benzyle qui furent étudiés.

Ces substances parurent présenter des propriétés antispasmodiques analogues à celles de la papavérine ; propriétés qu'on retrouve d'ailleurs dans de nombreux baumes calmants : baume de tolu, baume du Pérou, onguent *Styrax* et qui sont dues aux dérivés benzylés qu'ils contiennent. Mentionnons aussi que l'acétate de benzyle peut être retiré de l'huile de jasmin (GILDERMESTER ET HOFFMANN) et le benzoate de benzine de l'huile essentielle de jacinthe (KOHN).

Bien que ces dérivés benzylés présentent l'avantage d'être d'un prix de revient moins élevé que la papavérine, nous ne pensons pas, contrairement aux idées de PAL, qu'ils doivent remplacer cet alcaloïde.

Ils présentent en effet des inconvénients :

C'est d'abord et avant tout, leur insolubilité presque complète dans l'eau, ce qui ne permet pas de les administrer en injection aqueuse.

C'est aussi leur saveur désagréable.

De plus à quantité égale, leur pouvoir antispasmodique est moins marqué que celui de la papavérine.

Enfin, leur action est dans un certain nombre de cas différente de celle de la papavérine. Nous ne croyons pas en effet qu'on doive considérer exclusivement dans la papavérine la présence du noyau benzyle, et rapporter à ce noyau tous les effets de cet alcaloïde.

La papavérine est un corps parfaitement défini, à actions complexes mais constamment identiques, qui ne présentant aucun des inconvénients des dérivés benzylés synthétiques, mais en possédant tous les avantages, mérite une place de choix parmi les antispasmodiques employés en thérapeutique.

Nous devons cependant rappeler que PAL (156) a étudié certaines combinaisons benzylées solubles, qui sont les sels [de soude et de calcium de la phtalmonobenzylamide acide et dont on emploie en thérapeutique les solutions à 25 o/o. Ces préparations lui auraient donné de bons résultats.

RECHERCHE DE LA PAPAVERINE DANS LES EXCRETAS. —

On ne sait que peu de choses sur les transformations que subit la papavérine dans l'organisme. Elles furent étudiées dans un travail de SCHNEMANN et plus récemment par ZAHN (214) dans le laboratoire de POHL. Ces auteurs montrèrent qu'après injection sous-cutanée, on ne retrouve la papavérine dans aucun des excréta. Après administration buccale, on peut en retrouver dans l'estomac et dans l'intestin.

Il est donc probable que la papavérine est profondément décomposée dans l'organisme et éliminée sous une forme encore inconnue ce qui expliquerait la fugacité de ses effets.

X

Action de la papavérine sur le tube digestif

C'est à POPPER (169, 170, 171) que nous devons les premières études vraiment remarquables, concernant l'action de la papavérine sur la musculature du tube digestif.

Après avoir confirmé les recherches ultérieures, établissant l'excitation des fibres longitudinales et circulaires de l'intestin par la morphine et les alcaloïdes de ce groupe, il montra que l'opium total agit sur la gaine circulaire comme la morphine, mais beaucoup moins rapidement et d'une manière moins accusée sur la gaine longitudinale.

Or, l'action de la papavérine sur la musculature longue est beaucoup plus considérable que ses effets sur les fibres circulaires du tube digestif : la première est expérimentalement influencée par la papavérine à la dilution de $\frac{1}{1.600.000}$ sur l'intestin isolé, tandis que les

secondes ne le sont que par une dilution de $\frac{1}{400.000}$.

Il paraît donc évident que la différence d'action sur la musculature du tube digestif, de la morphine et de l'opium découle de la présence du groupe de la papavérine dans la composition de ce dernier.

Il conviendra par conséquent de ne pas administrer de morphine dans les spasmes du tube digestif, ou si l'on veut bénéficier de son action centrale on devra lui adjoindre une dose de papavérine suffisante pour contrebalancer ses effets existants et tonigènes.

A ce propos, il convient de signaler qu'il suffit d'ajouter [une partie de papavérine à deux parties de morphine pour obtenir une action contraire à celle de ce dernier alcaloïde sur les fibres musculaires de l'intestin. Dans l'administration de l'opium brut ou la quantité d'alcaloïde du type morphine et celle du type papavérine sont dans le rapport de 5 à 3 on observe toujours les effets inhibiteurs du système benzyl-isoquinoléique.

Comme nous venons de le voir, l'action de la papavérine sur le tube digestif se caractérise surtout *par une inhibition où une diminution, suivant les doses employées de la fonction kinétique de la gaine musculaire longitudinale du tube digestif*. Cette substance agira donc surtout dans les spasmes avec hyperkynésie où le mouvement est le phénomène capital.

Cliniquement elle aura une action bienfaisante dans les maladies s'accompagnant d'une exagération des mouvements péristaltiques, mais aussi quelquefois dans certains spasmes hypertoniques, car si comme nous l'avons vu, le tonus et le mouvement de la cellule sont le plus souvent indépendants, il est des cas où ils semblent le plus souvent liés.

Disons aussi que nous avons souvent pu mettre en évidence, dans les expériences faites sur le tube digestif,

que la papavérine n'avait pas seulement une action sur les cellules musculaires lisses, mais aussi sur les terminaisons nerveuses sympathiques et parasympathiques qui sont le plus souvent sinon paralysées, tout au moins rendues hypoexcitables.

Signalons enfin les expériences de LE FÈVRE DE AUBIC (95) qui montra que : *in vitro* la papavérine diminue les mouvements péristaltiques de l'anse intestinale isolée ; que normalement l'intestin secrétant la motiline substance excito-péristaltique, les mouvements sont diminués et la sensibilité de la motiline normale abaissée, au niveau de l'anse isolée de l'intestin d'un chien, préalablement papavérinisé.

Cet auteur (96) étudia aussi l'action de la papavérine sur la digestion chez le chien. Il en conclut que l'estomac se vide plus lentement et que la traversée intestinale est moins rapide chez le chien papavérinisé que chez le chien normal ; la durée de traversée du grêle lui a paru augmentée avec de fortes doses. La papavérine donne au niveau du tube digestif des résultats particulièrement brillants, *dans tous les spasmes avec hyperkinésie sans sténose organique concomitante.*

Au niveau de l'œsophage, conduit musculieux fermé par deux sphincters, où les spasmes sont fréquents, le chlorhydrate de papavérine donne de bons résultats, et nous avons eu maints succès dans les spasmes névropathiques et, en particulier, dans un cas de spasme œsophagien s'accompagnant d'entérite spasmodique, nous avons pu par le chlorhydrate de papavérine donné

à la dose de 0 gr. 20 par jour, faire cesser les phénomènes œsophagiens et intestinaux.

Les spasmes de l'œsophage et du cardia et leur traitement par la papavérine ont été étudiés par BERGMANN (19), CHEINISSE (29), HOLZKNECHT et LUGER (70), STEIN (192), LUBLINSKY (106), GEHARDT (48), ENGLAENDER (41), WALKO (205) et aussi par MOELTGEN (135) qui a fortement vanté et mis en valeur l'action antispasmodique de la papavérine dans le diagnostic radiologique des affections œsophagiennes.

Dans les *affections gastriques*, la papavérine a été surtout employée avec succès dans les spasmes et par certains auteurs, pour distinguer un spasme pur d'une lésion organique.

On peut avec CHEINISSE (30) distinguer deux sortes de cas :

Dans les uns, la papavérine fait disparaître la douleur, l'hyperacidité de la stase.

Dans les autres, l'effet est nul; ce sont les formes avec sténose.

Comme d'ailleurs la papavérine n'inhibe pas les sécrétions ainsi que le fait l'atropine, elle permet de différencier une hyperacidité primaire d'une hyperacidité secondaire.

Rappelons, au sujet du spasme pylorique, les études de HOLZKNECHT ET SGALITZER (71) qui ont montré que l'examen radioscopique associé à l'ingestion de papavérine permet de différencier 3 cas :

1^o Dans les spasmes pyloriques vrais, la papavérine supprime la contracture.

2° Elle augmente l'inhibition motrice dans les sténoses pyloriques.

3° Elle demeure sans action lorsque les processus de spasme et de sténose sont concomitants.

Ces études furent d'ailleurs confirmées par les travaux de SZERB et REVESZ (199), qui parvinrent à établir la nature spasmodique d'un estomac biloculaire par l'épreuve de la papavérine. STIERLIN (103), a noté la valeur des injections de chlorhydrate de papavérine comme moyen auxiliaire dans le diagnostic du cancer gastrique et du spasme de l'estomac.

Mentionnons enfin, que la papavérine a été employée en Autriche dans les *crises gastriques du tabès* et l'*hyperchlorhydrie douloureuse* avec de bons résultats.

Quoi qu'il en soit, on peut dire que l'administration du chlorhydrate de papavérine est indiquée dans tous les spasmes gastriques sans sténose ; elle doit être proscrite dans les cas de cancer ou d'atonie gastrique avec dilatation où elle favorise la stase.

Les résultats obtenus chez l'adulte, incitèrent certains médecins à appliquer au traitement du pylorospasme du nourrisson le chlorhydrate de papavérine. Les observations de KNOPFELMACHER (88), de MAYERHOFER (128), de JANUSCHKE (81), de FRIEDJUNG (45), montrent les bons résultats qu'on peut obtenir avec ce médicament, si on arrive aux doses suffisantes, c'est-à-dire 0 gr. 01 à 0 gr. 02 par jour en injections sous-cutanées. Il est bien évident, que les guérisons rapportées

par ces auteurs ne concernent pas des cas de sténoses organiques, mais des pylorospasmes sans lésions anatomiques tels qu'ils ont été décrits en France par WEILL, PÉHUT et PARISSET.

Mais, si la papavérine possède une action nette sur les spasmes œsophagiens et gastriques, ce sont surtout dans les *états spasmodiques de l'intestin*, que les effets de cet alcaloïde sont vraiment « éclatants » comme le dit GROSSMANN (51).

Ceci était d'ailleurs à prévoir après les résultats expérimentaux obtenus avec la papavérine muriale. Cette substance diminue considérablement les mouvements propres de l'intestin et fait cesser la plupart des spasmes qui se produisent à ce niveau. L'action de cet alcaloïde, est d'autant plus accentuée que l'excitation intestinale est plus grande. Cette irritation qui peut être expérimentalement produite par la morphine, la muscarine, la physostigmine, la coloquinte, etc... est promptement inhibée par la papavérine.

Au point de vue clinique, faisons remarquer tout d'abord que la papavérine sous la forme de chlorhydrate ne produit jamais de constipation comme la plupart des alcaloïdes de l'opium; elle donne quelques fois de la diarrhée dans les cas de constipation spasmodique, mais le plus souvent n'a pas d'action sur les caractères et la fréquence des selles d'un sujet normal.

Les spasmes de l'intestin grêle, bien qu'assez fréquents et influencés par le chlorhydrate de papavérine, cèdent le pas en clinique au point de vue de la fréquence

aux spasmes du gros intestin. Ce dernier caractérisé par sa forte musculature est en effet souvent le siège de phénomènes spasmodique, surtout entre l'angle splénique et le rectum, et nous voudrions insister à ce sujet sur les résultats obtenus grâce au chlorhydrate de papavérine dans le traitement d'une maladie fréquente et particulièrement rebelle : *l'entéro-colite muco-membraneuse spasmodique*.

Dans cette affection, le succès est la règle si les doses sont suffisantes. Il existe en effet constamment dans l'entéro-colite muco-membraneuse un élément spasmodique prédominant, lié à un certain degré d'irritation intestinale. Ce spasme engendre la constipation qui va à son tour entretenir le spasme en irritant l'intestin ; ainsi se forme un cercle vicieux qui ne sera interrompu que si l'on en supprime l'élément spasmodique. Pour cela, on emploie la belladone ou l'atropine ; nous pensons qu'à l'heure actuelle on doit leur substituer le chlorhydrate de papavérine moins toxique et tout aussi actif.

L'administration de ce médicament sera évidemment associé à un régime approprié et à des applications abdominales chaudes si les phénomènes douloureux sont intenses.

Voici une observation choisie parmi les nombreux cas que nous avons observés et traités.

S... Suzanne, 12 ans 1/2.

Entéro-colite chronique avec prédominance nette de l'élément spasmodique durant depuis 3 ans.

Selles rares, bi-hebdomadaires, formées de boules de la grosseur d'une noisette et s'accompagnant de glaires et de membranes blanchâtres.

La palpation, assez douloureuse, montre la partie gauche du cadre colique dure et roulant sous les doigts.

Nous administrons du chlorhydrate de papavérine aux doses progressivement croissantes de 2 à 15 centigrammes. A cette dose les selles deviennent plus fréquentes — une ou deux par jour — de consistance normale et d'aspect bien moulé. Les glaires et les membranes disparaissent. Les douleurs sont très largement amendées, mais il persiste pourtant une légère sensibilité à la palpation ; l'enfant qui était triste et maussade devient gaie, son faciès qui était légèrement contracté est maintenant détendu.

Malheureusement, si après quelques semaines de traitement on cesse l'administration du chlorhydrate de papavérine, la constipation redevient opiniâtre et les selles reprennent leur aspect pathologique.

Ce qui nous a frappé dans le traitement de l'entérocolite muco-membraneuse et des colites spasmodiques, c'est la constance des résultats. Il est en effet possible de prédire aux malades le retour des selles normales dans les quelques jours qui suivent la médication. Une critique malheureusement importante est à faire à ce traitement ; elle trouve son fondement dans la reproduction presque instantanée de la maladie si on supprime le chlorhydrate de papavérine ; mais nous croyons malgré cela pouvoir signaler les résultats obtenus comme un progrès sur les médications habituelles.

Les effets de la papavérine sur l'intestin, ont été étudiés au point de vue radiologique par HOLZKNECHT et

SGALITZER (72) et EICHLER (39) qui recommande cet alcaloïde dans les obstructions spasmodiques de l'intestin, revêtant la forme d'occlusion intestinale.

Quant à la *constipation spasmodique* vraie qui serait due, pour HOLZKNECHT, SINGER, à un spasme du colon pelvien et pour SCHWARZ (186) à une hyperkinésie et dyskinésie intestinale, elle est en général très bien influencée par la papavérine. Nous avons, dans un cas particulièrement rebelle aux médications habituelles et en particulier à tous les purgatifs et à la belladone employée seule, obtenu des résultats vraiment remarquables avec les pilules suivantes :

Chlorhydrate de papavérine... quatre centig.

Extrait de belladone cinq milligr.

Excipient..... Q S.

Pour une pilule. 3 à 4 par jour.

Cette préparation est ainsi indiquée dans la *constipation spasmodique des saturnins* et les *coliques de plomb*.

Mentionnons les excellents effets du chlorhydrate de papavérine dans le syndrome appelé « *gastro-entéro-névrose* » où son amphotropisme, comparable à celui du laudanum, et son action régularisante sur le système nerveux végétatif, permettent une amélioration considérable.

La papavérine a été aussi employée au niveau du tube digestif dans les *coliques*. Qu'est-ce donc qu'une colique ? Une colique, dirons-nous, est le *spasme brus-*

que, hyperkinétique et douloureux d'un organe creux tendant à expulser son contenu.

Cette définition est un peu différente de celle de PAL (161) de celles de TRAUB (201) et de NOTGNAGEL cité par HOLDER (69), car nous y faisons rentrer l'élément douleur ; celui-ci étant remarquablement constant, mais pouvant dans certains cas rares faire défaut (coliques néphrétiques larvées), Quant à l'élément hyperkinétique, il est absolument constant et caractéristique de la colique.

Il serait plus rationnel, d'étudier dans le même chapitre, le traitement des différentes coliques : intestinales, rénales, vésiculaires et même vasculaires, mais suivant notre plan, nous n'envisagerons ici que les *coliques intestinales*.

Ces dernières, étant avant tout constituées par des spasmes intestinaux hyperkinétiques c'est au traitement de ceux-ci qu'il faut s'adresser. Nous l'avons décrit plus haut et nous n'y reviendrons pas ; disons seulement, que le chlorhydrate de papavérine associé à l'atropine, donne en général de très bons résultats.

Comme substance agissant aussi sur la musculature lisse, il faut encore citer le camphre qui à petites doses peut être utilement associé aux médicaments ci-dessus indiqués.

Cette médication antispasmodique, dont l'action est périphérique, devra d'ailleurs le plus souvent être accompagnée de médicaments à action centrale, agissant sur la douleur : ce sont les narcotiques en général et

particulièrement la morphine et l'opium. On connaît les remarquables effets de l'élixir parégorique sur les coliques intestinales ; ils sont encore plus marqués si on administre consécutivement quelques centigrammes de chlorhydrate de papavérine.

Mentionnons enfin les bons effets antispasmodiques obtenus dans les coliques intestinales par certains agents physiques et en particulier par la chaleur qui donne les meilleurs résultats :

Dans les coliques hépatiques, le chlorhydrate de papavérine a été employé avec succès (CHIARY) (32) ; c'est surtout dans les formes avec obstruction de l'embouchure du cholédoque et ictère que les résultats sont remarquables (PAL) (143). Ceci est confirmé expérimentalement par les études de REACH (180), qui a observé que la contraction du muscle obturateur de l'orifice vatérien produite par la physostigmine, était inhibée par la papavérine.

Quant à l'emploi du chlorhydrate de papavérine dans la *dysenterie amibienne*, il paraît donner de très bons résultats, en particulier sur le ténésme rectal.

Depuis longtemps, en effet, on avait pensé que tous les alcaloïdes benzyl-isoquinoléiques agissaient d'une façon analogue à la papavérine. Ceci fut démontré par HANZLIK (55 bis), pour la chélidonine qu'il étudia dans le laboratoire de H. MEYER et par PICK et WASITZKI (163) pour l'émétine, qui comme l'ont montré WINDAUS et HERMANNS est un dérivé benzyl-isoquinoléique.

Ces auteurs, orientés par la constitution chimique analogue de la papavérine et de l'émétine, étudièrent l'action de ces deux alcaloïdes sur les protézoaires et démontrèrent que non seulement la papavérine, tout comme l'émétine tue les amibes, mais encore qu'en maintes occasions, elle la dépasse en efficacité.

Ces travaux furent d'ailleurs confirmés par les études de E. ADLER (1) qui, s'appuyant sur 400 cas, montra que chez tous les sujets traités, sans aucune exception, le chlorhydrate de papavérine fit cesser les phénomènes douloureux rectaux, supprima le ténésme et rendit possible un traitement local.

E. STOERK (194) rapporte également de nombreux cas de dysenterie amibienne favorablement influencés par le chlorhydrate de papavérine.

Il semble donc que cet alcaloïde, qui n'a pas encore été employé en France dans la dysenterie amibienne, mériterait de faire l'objet d'une étude approfondie.

Disons enfin pour terminer l'étude de l'action du chlorhydrate de papavérine sur le tube digestif que cette substance a été employée avec succès dans le mal de mer. Des essais ont été faits sur le conseil de PAL (143) par F. W. ALI (2) et de très bons résultats ont été obtenus.

ACTION DU CHLORHYDRATE DE PAPAVERINE SUR LES VO-
MISSEMENTS. — Une des propriétés les plus marquées du chlorhydrate de papavérine est certainement son action antiémétisante, et c'est pour cela que nous l'étudions dans un chapitre spécial.

Notre attention fût appelée sur ce point, au moment où soignant de nombreux coquelucheux, nous constatâmes les effets remarquables de cette substance sur les vomissements qui accompagnent la coqueluche. Cette remarque, nous incita à essayer ce produit comme antiémisant dans les variétés de vomissements les plus diverses.

Le vomissement étant un réflexe de défense à point de départ le plus souvent pneumogastrique, et s'accompagnant d'une hyperkinésie très marquée des fibres lisses de l'estomac, il paraissait rationnel d'administrer contre les vomissements une substance agissant en même temps sur les fibres végétatives en inhibant leur fonction kinétique, et sur les terminaisons du trisplanchnique en les paralysant plus ou moins complètement. Comme nous l'avons vu en effet, la papavérine ne possède pas une action purement musculaire, cet alcaloïde agit aussi sur les terminaisons du système neuro-végétatif dont la fibre musculaire lisse est en somme le prolongement et la raison d'être.

Remarquons à ce propos que les innervations végétatives sont influencés dans le même sens. Les terminaisons pneumogastriques le sont en général énergiquement, or, comme on le sait, le vague est surtout le nerf du cardia ; sa paralysie entraînera donc la fermeture de cet orifice qui s'opposera aux vomissements.

Quant aux terminaisons sympathiques, elles sont aussi influencées, et comme à ce système est schématiquement dévolu l'innervation du corps de l'estomac et

du pylore, on comprend que le chlorhydrate de papavérine par ces trois actions : sur le muscle, le pneumogastrique et le sympathique soit un des plus remarquables médicament antiémétisant que nous fournit la thérapeutique.

Ainsi que le faisait prévoir cette étude théorique, de remarquables résultats ont été obtenus par le chlorhydrate de papavérine dans des vomissements d'étiologie très différente.

Dans les vomissements par intoxication et en particulier dans ceux qui suivent la narcose chloroformique, le chlorhydrate de papavérine donne de très bons résultats : il supprime les nausées, les efforts qui fatiguent les malades et sont parfois la cause d'une éventration ou de la rupture d'une ligature profonde. De plus son action peu marquée sur le cœur, qui est en tout cas nullement déprimante, en permet l'emploi dans tous les cas.

PAL dans le même ordre d'idée, emploie le chlorhydrate de papavérine pour faire tolérer la théophylline qu'il considère comme un excellent diurétique, mais qui provoque très souvent des vomissements.

Dans les vomissements incoercibles de la grossesse, cet auteur vante aussi les bons effets du chlorhydrate de papavérine. Dans quatre cas observés l'administration de cet alcaloïde fut suivie de l'arrêt des vomissements, les malades étaient calmes, et les résultats furent définitifs. Dans un cinquième cas, le chlorhydrate de

papavérine n'eut aucune action, mais l'examen approfondi montra qu'il s'agissait de vomissements dus à un obstacle mécanique.

Nous avons déjà signalé les bons résultats obtenus par W. F. ALT (1) dans *le mal de mer*. Les vomissements causés par les voyages terrestres sont aussi très heureusement influencés par le chlorhydrate de papavérine qui agit dans ces deux cas, non seulement sur l'élément nauséeux, mais aussi sur les douleurs gastriques qui l'accompagne.

Symptôme primordial des affections gastriques, le vomissement peut être dû : soit à l'irritation de la muqueuse gastrique (hyperchlorhydrie, ulcères, gastrites) et dans ce cas la papavérine donne de très bons résultats.

Soit à une hypersécrétion de la muqueuse gastrique (pituites, gastrites éthyliques) où il conviendra d'associer au chlorhydrate de papavérine, le sulfate d'atropine.

Soit au défaut d'évacuation de l'estomac (sténose pylorique, dilatation atonique, ptose gastrique) où la papavérine est formellement contre-indiquée.

Disons enfin, que les vomissements de cause centrale, produits soit par lésions des centres nerveux, soit par irritation du noyau du pneumogastrique (tumeur cérébrale, méningite), ne sont pas influencés par le chlorhydrate de papavérine, même si celui-ci est administré à hautes doses. Il en est de même, comme nous avons pu nous en rendre compte chez l'animal, des vomissements produits par l'apomorphine.

XI

Action du chlorhydrate de papavérine sur le système cardio-vasculaire.

La musculature du système vasculaire humain est essentiellement formée de fibres lisses ; très abondantes dans certaines artères, elles le sont beaucoup moins dans les veines, dont quelques unes contiennent des éléments striés (veine cave, veine pulmonaire). Connaissant l'action élective de la papavérine sur la fibre lisse, il était facile de prévoir que les effets de cet alcaloïde se manifesteraient énergiquement dans le domaine circulatoire. Là, d'ailleurs, comme sur la fibre musculaire du tube digestif, la papavérine agira surtout par son action principale : diminuer ou même paralyser la fonction kinétique des fibres musculaires lisses.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA PAPAVERINE. — Etudions tout d'abord *l'action de cet alcaloïde sur le cœur* : muscle creux, formé de fibres de type strié, n'obéissant pas à la volonté.

De nombreuses expériences furent entreprises à ce sujet sur le cœur des animaux. MACHT (110) sur le cœur excisé de la grenouille, nota qu'avec une solution faible de papavérine (0 gr. 001 o/o) on obtient un ralentissement des battements cardiaques s'accompagnant

d'une augmentation de la force des contractions et de la tonicité du myocarde. Avec une solution plus forte (0 gr. 01 à 0 gr. 1 o/o) l'action stimulante est absente : on observe souvent le blocage du cœur, l'oreillette battant plus souvent que le ventricule, au rythme de 2 pour 1, 3 pour 1 et quelquefois 4 pour 1. Finalement le cœur s'arrête en diastole. Ces phénomènes se produisent d'une façon analogue avec la narcotine (MACHT 110).

BAXT (17) et VON SCHROEDER (185) remarquèrent l'action toni-cardiaque des faibles quantités.

L'action stimulante des petites doses de chlorhydrate de papavérine sur le cœur est manifeste au point de vue expérimental et facile à constater chez le lapin, le chien, le chat, le cobaye. On peut la mettre en évidence par des tracés qui montrent surtout la violence des contractions, le ralentissement cardiaque étant souvent minime.

Ces effets du chlorhydrate de papavérine ne sont pas dus, comme on pourrait le penser, à une action sur les centres inhibiteurs cardiaques, car l'action persiste après la section des deux pneumogastriques.

Ils ne sont pas dus non plus à l'action de la papavérine sur les terminaisons des nerfs du cœur, car l'atropinisation préalable de l'animal ne change rien aux résultats obtenus.

Enfin, après destruction du ganglion stellaire, l'effet du chlorhydrate de papavérine reste le même, ce qui permet d'éliminer une action sur le mécanisme cardio-accélérateur.

On peut donc dire que les effets du chlorhydrate de papavérine sur le cœur sont dus à une action directe soit sur la fibre myocardique, soit sur les ganglions autonomes intra-viscéraux. Ceci est d'ailleurs confirmé par les expériences sur les animaux décérébrés par la méthode de SHERRINGTON (188) et par les études sur le cœur excisé de la grenouille et de la tortue.

Les fortes doses de chlorhydrate de papavérine produisent ensiblement le même effet sur le cœur des mammifères que sur celui des animaux poïkilothermes. D'après MACHT (110) elles produisent un ralentissement très marqué du cœur s'accompagnant de convulsions. Pour RENON et DESBOUIS (183) la papavérine possède une action hypotensive qui semble due à la diminution de l'énergie du myocarde. Chez le chien son influence serait inverse de celle de la digitale. C'est aussi l'opinion de PAL.

Quant à l'action du chlorhydrate de papavérine à dose thérapeutique sur le cœur humain, elle est à peu près nulle ; peut-être y a-t-il tendance au ralentissement du pouls avec augmentation de l'énergie des contractions du myocarde, en tout cas cet alcaloïde ne possède qu'une action cardiaque de second plan.

Il fut cependant employé par PAL (151) dans certaines bradycardies sans grand succès, et avec quelques résultats dans certains cas d'arythmies.

On devra se souvenir que l'emploi du chlorhydrate de papavérine est contre-indiqué dans les insuffisances cardiaques graves, où les différences de pression que

peut déterminer cet alcaloïde amèneraient une insuffisance myocardite aïgue.

Bien plus importante que l'action cardiaque est *l'action du chlorhydrate de papavérine sur les vaisseaux sanguins*, ou les effets seront d'autant plus marqués que les vaisseaux envisagés seront plus abondamment pourvus de fibres musculaires lisses. L'effet hypotenseur expérimental de cet alcaloïde à d'ailleurs depuis longtemps été considéré comme son action capitale ; mais tandis que certains auteurs, RENON et DESBOUIS en particulier considèrent que l'effet hypotenseur de la papavérine est dû à son action cardiaque, que d'autres comme POHL (167) attribuent cette hypotension à l'action de la papavérine sur le système nerveux central, nous croyons qu'ici comme au niveau du tube digestif, *il faut considérer l'effet hypotenseur de la papavérine comme dû à l'action éleclive de cette substance sur la fibre lisse elle-même et accessoirement sur le système sympathique.*

De nombreuses expériences renforcent d'ailleurs cette manière de voir : c'est par exemple l'étude de l'action du chlorhydrate de papavérine sur l'animal décérébré, en passant par l'orbite et sur les animaux privés de leur moelle. C'est aussi la vaso-dilatation obtenue par perfusion sur le membre postérieur de l'animal selon la méthode de TRENDLENBURG.

Nous devons à MACHT (110) la publication de nombreux tracés obtenus en se servant d'anneaux ou de bandes artérielles. Dans tous les cas, cet expérimentateur nota une vaso-dilatation mais il remarqua que tous

les vaisseaux ne réagissent pas également. Tandis que les artères coronaires, les carotides, les sous-clavières, les iliaques externes et internes se dilatent d'une façon marquée, l'artère pulmonaire n'est que peu influencée et les artères utérines encore moins. Les artères qui subissent la plus importante dilation sont les splanchniques en général et les mésentériques en particulier. Les artères périphériques sont aussi très largement influencées.

On comprend donc que l'effet hypotenseur de la papavérine s'explique en grande partie par son action vaso-dilatatrice sur les artères périphériques et splanchniques. Ceci fut d'ailleurs confirmé par les travaux de GUNTHER (52) concernant l'action de la papavérine sur les artères carotides de bœuf isolées.

Cette influence hypotensive expérimentale est donc indéniable, mais *elle s'exerce d'une façon beaucoup plus violente sur les artères en état de spasme.*

Après injection d'une substance hypertensive quelle qu'elle soit, la baisse de la tension obtenue par l'injection de faibles doses de chlorhydrate de papavérine est souvent formidable ; c'est ainsi que l'hypertension adrénalinique est immédiatement jugulée, même pendant l'augmentation de pression, par une minime quantité de chlorhydrate de papavérine en injection intra-veineuse.

Il en est de même pour la pituitrine et même pour le chlorure de baryum qui excite directement la cellule musculaire lisse.

Expérimentalement ces chutes de pression sont d'ailleurs souvent funestes pour l'animal qui meurt fré-

quemment par syncope due à une dilation active du système artériel et à un arrivage sanguin déficient dans le ventricule gauche ; ce dernier s'arrêtant en systole tandis que le cœur droit bat encore.

On comprend donc qu'une des contre-indications du chlorhydrate de papavérine réside dans l'hémorragie abondante et récente de la grande circulation, où l'abaissement de la pression sanguine pourrait amener une syncope. Cette syncope chez l'animal cède d'ailleurs en général à une injection intra-veineuse ou intracardiaque d'adrénaline.

Mentionnons à ce propos qu'on n'observe pas en général d'augmentation de pression si on injecte simultanément de l'adrénaline et de la papavérine, et il est intéressant de remarquer que l'atropine, dont l'action est dans certains cas analogue à celle de la papavérine augmente au contraire l'hypertension produite par l'adrénaline (BICOLL).

Remarquons aussi que le chlorhydrate de papavérine employé après l'administration d'atropine ou en même temps que cette substance se montre tout aussi actif.

On peut donc dire qu'expérimentalement le chlorhydrate de papavérine :

Dilate la plupart des artères.

Abaisse la pression sanguine.

Que cet abaissement est d'autant plus grand que la tension artérielle a été rendue plus forte par un médicament ou par un état spasmodique pathologique.

ACTION DE LA PAPAVÉRINE SUR LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE HUMAIN. — Nous allons maintenant étudier cet alcaloïde dans la thérapeutique humaine et voir si les résultats obtenus sont conformes à ceux que les expériences sur les animaux permettaient d'espérer.

Ayant pratiqué plusieurs centaines d'injections sous-cutanées de chlorhydrate de papavérine chez l'adulte et l'enfant sains, nous pouvons conclure que comme l'avait déjà montré PAL, la papavérine aux doses thérapeutiques ordinaires n'influence pas la pression des sujets sains. En prenant systématiquement la pression artérielle de quart-d'heure en quart-d'heure et en notant la fréquence du pouls, nous n'avons jamais constaté de diminution constante et caractéristique de la pression ni de variation importante du nombre des pulsations.

Il est possible que comme l'a montré FRICHER (46) le chlorhydrate de papavérine à fortes doses (0 gr. 20 en injection intra-musculaire, 0 gr. 30 à 0 gr. 50 par os par prise de 8 à 10 centigrammes) ait une action sur la pression artérielle normale. Nous n'avons pas administré de pareilles quantités de cet alcaloïde qui produisent assez souvent une action narcotique nette et n'ont sur la pression artérielle qu'un effet fugace, d'aucune utilité pratique et destiné à demeurer inemployé.

Avec les doses ci-dessus indiquées, la diminution de pression fut nulle ou inférieure à 6 m/m de mercure dans 20 o/o des cas, elle variait de 6 à 10 m/m dans 28 o/o, et de 10 à 20 m/m dans 50 o/o.

On voit donc que les effets du chlorhydrate de pa-

pavérine sur la pression artérielle normale de l'homme sain ne sont pas à utiliser en thérapeutique. Nous allons étudier maintenant les effets de cet alcaloïde dans les *crises vasculaires spasmodiques* et l'hypertension qui s'y rattache.

Dans ces cas, les effets de chlorhydrate de papavérine sont vraiment surprenants, mais ce médicament ne doit être administré qu'à bon escient car si ces effets sur le spasme artériel sont considérables, son action sur l'hypertension due à une lésion organique fixée ou à un état d'hypertonie prolongé est à peu près nulle.

Nous pouvons dire que le chlorhydrate de papavérine n'agit pas sur la pression artérielle ordinaire d'un sujet ; que celle-ci soit haute, normale ou basse. Elle ne devient active que dans les augmentations passagères dues à un spasme artériel.

On connaît d'ailleurs la fréquence de l'hyperpression aiguë chez les sujets dont la tension habituelle est très élevée et il est facile chez ceux-ci de connaître leur pression ordinaire par l'administration d'une dose suffisante de chlorhydrate de papavérine qui fait disparaître l'hyperpression passagère d'origine spasmodique. Ceci ayant un intérêt considérable au point de vue du diagnostic et du pronostic.

La chlorhydrate de papavérine permet donc le diagnostic entre l'hypertension spasmodique surajoutée et l'hypertension fixée, organique, nécessaire.

Disons aussi que son action dans les crises spasmodiques artérielles, nous a paru efficace quelle que soit la tension artérielle du sujet traité ; celle-ci étant tou-

jours ramenée à son niveau *habituel*, mais non normal.

Ces quelques propositions étant énoncées, il est facile de prévoir les maladies dans lesquelles le chlorhydrate de papavérine donne de bons résultats. Ce sont des crises de spasmes vasculaires s'accompagnant d'une forte augmentation de pression « Hochspanungskrisen » qu'on retrouve dans l'angine de poitrine l'urémie aïgüe, l'éclampsie, les artérites, la claudication intermittente, etc...

Dans *l'urémie*, à forme éclamptique, de bons résultats ont été rapportés par PAL (147). Nous n'en avons aucune expérience, mais il est bon de faire remarquer que dans ce cas la papavérine doit agir favorablement sur l'hypertension et sur les vomissements qui sont dans l'urémie dûs à l'auto-intoxication.

Dans *la néphrite aïgüe* on obtient en général de bons résultats, d'après FRIGYER (46) qui en rapporte quatre cas s'accompagnant d'hypertension modérée, qui furent tous influencés : la pression étant descendue

de 175 m/m à 130 m/m.

de 185 m/m à 160 m/m.

de 155 m/m à 140 m/m.

de 156 m/m à 135 m/m.

Dans *la néphrite chronique* le chlorhydrate de papavérine a peu d'influence sur l'hypertension, cette dernière étant en général due à la sclérose rénale, c'est-à-dire à une lésion organique fixée.

Il n'en est pas moins vrai que l'hypertension permanente de la néphrite chronique peut s'accompagner

de crises hypertensives spasmodiques surajoutées. Dans ce cas, il convient d'administrer le chlorhydrate de papavérine qui permet en même temps de faire le diagnostic et de réaliser le traitement.

C'est ainsi que sur 15 cas ou FRIGYER employa cet alcaloïde celui-ci demeura treize fois sans effet, tandis que chez deux autres brightiques il observa des abaissements de la tension artérielle atteignant 20 et 30 m/m de mercure. Il s'agissait, rapporte-t-il, dans ces cas de sujets présentant des crises vasculaires fréquentes.

C'est donc en somme chez les hypertendus jeunes, à tension irrégulière, chez les « labiles » comme les a appelés MARTINET (124) qu'agit bien le chlorhydrate de papavérine et cela est naturel puisque nous savons que cet alcaloïde influence avant tout la fonction kinétique de la cellule musculaire lisse.

Notons aussi l'intérêt que peut présenter l'administration de la papavérine dans l'hypertension dite essentielle : les cas avancés et graves ne réagissent guère contrairement aux formes légères ou l'élément spasmodique domine et qui sont bien influencés.

Quant à l'hypertension qui accompagne l'artériosclérose, elle ne cède à l'action du chlorhydrate de papavérine que, proportionnellement à l'importance de l'élément spasmodique qui lui est surajouté. Il nous faut pourtant faire remarquer que l'on peut obtenir de notables améliorations dans la tachycardie sinusale et la tachycardie paroxystique-observées assez fréquemment chez les artério-scléreux — par le chlorhydrate de papavérine associé à de faibles doses de digitaline.

Le chlorhydrate de papavérine fut employé par PAL dans l'*éclampsie* et dans 9 cas il obtint de bons résultats par des injections sous-cutanées ou intra-veineuses de cet alcaloïde.

Cette influence de la papavérine sur l'*éclampsie* est-elle due à la disparition de l'angiospasme ou « à l'action de ce médicament sur la capacité de contraction du muscle strié » CHEINISSE (31) ?

Nous pensons que les effets de la papavérine sur le muscle strié ne se produisent qu'avec de très fortes doses et que c'est à l'action antispasmodique et hypotensive c'est-à-dire à ses effets sur le muscle lisse, qu'il faut rattacher l'action de cet alcaloïde sur les phénomènes éclamptiques.

On peut donc en résumé conclure que dans l'hypertension de quelque origine qu'elle soit, on peut par *l'épreuve de la papavérine* distinguer si cette hypertension est d'origine spasmodique ou au contraire fonction d'une altération organique.

Pour cela, on injecte dans le tissu cellulaire sous-cutané quatre ou cinq centigrammes de chlorhydrate de papavérine en ayant soin de prendre la tension du malade avant l'injection, on laisse le malade couché toutes les 10 minutes et on reprend sa tension artérielle. La plus basse pression observée est la pression artérielle fixée et souvent nécessaire au malade. La différence entre les deux pressions mesure l'hypertension d'origine spasmodique, c'est-à-dire curable.

Si les deux pressions avant et après l'injection de papavérine sont identiques et que le sujet soit hyper-

tendu on peut affirmer que celui-ci présente une hypertension organique ou que la dose a été insuffisante ; on recommence alors la même expérience en augmentant la dose de 2 centigrammes, sans jamais dépasser 0 gr. 08 à 0 gr. 10 par injection.

On pourrait si on désire aller vite agir par injection intra-veineuse en débutant par une dose de 0 gr. 01.

ACTION DU CHLORHYDRATE DE PAPAVERINE SUR L'ENGINE DE POITRINE. — Nous avons volontairement laissé de côté jusqu'ici les artérites et en particulier l'angine de poitrine, car la papavérine les influençant d'une façon tout à fait remarquable, nous avons crû bon de les étudier dans un paragraphe spécial.

Le chlorhydrate de papavérine possède en effet une action très nette sur les artères coronaires de l'homme et des animaux. Ce fait est démontré par de multiples expériences :

1° Par perfusion sur des cœurs excisés selon la méthode de KRAFKOFF (91).

2° Par l'étude des réactions des artères coronaires coupées en anneaux.

3° Par l'étude de la circulation coronaire sur l'animal vivant, le cœur étant dans sa situation normale.

4° En recueillant le sang qui s'écoule d'une artère coronaire sectionnée, le sang ayant été préalablement rendu incoagulable par l'hirudine.

Par ces méthodes, il est facile de démontrer que le chlorhydrate de papavérine est un puissant dilatateur coronarien, et qu'il est capable de libérer les artères du cœur d'un spasme, quelle que soit sa cause.

Au point de vue clinique, cet alcaloïde s'est montré digne des espérances qu'avait permis l'expérimentation.

Les résultats obtenus dans l'angine de poitrine sont très beaux, si l'on s'adresse à l'angine de poitrine d'efforts due à une aortite ou à l'angor dû à un spasme des artères coronaires (POTAIN, HUCHARD) ; ils sont moins brillants et quelquefois nuls dans l'angine de décubitus.

Dans tous les cas, le chlorhydrate de papavérine remplace avantageusement les nitrites qui sont les plus puissants dilateurs vasculaires que nous possédons. Cet alcaloïde, en effet, ne produit aucune congestion car il n'agit pas sur les capillaires, mais uniquement sur les vaisseaux contracturés. Après son administration, le malade ne devient pas rouge, il ne présente ni l'hyperhémie cérébrale, ni les malaises si souvent observés avec le nitrite d'amyle chez les dysnéiques. De plus l'injection peut être répétée sans inconvénient plusieurs fois dans la journée.

On trouvera des observations d'angine de poitrine très favorablement influencées par le chlorhydrate de papavérine dans l'article consacré par PAL (151) à « La papavérine comme médicament vasculaire et anesthésique », et dans l'étude clinique et pharmacologique de MACHT (110).

Ajoutons que l'injection de morphine qui en général calme bien la douleur de l'angine de poitrine nous paraît contre-indiquée ; cette substance étant plutôt vasoconstrictive, ce n'est qu'à l'action calmante centrale qu'on s'adresse. Il ne suffit pas de calmer la douleur

pour mettre le malade hors de danger, il faut aussi abaisser sa tension artérielle et pour cela faire cesser le spasme des vaisseaux ; c'est pourquoi on devra joindre à la dose de morphine employée la quantité de chlorhydrate de papavérine nécessaire pour annihiler les phénomènes d'excitation vasculaire, produits par l'alcaloïde phénantrénique. Nous savons qu'il suffit d'ajouter à une partie de morphine une 1/2 partie de chlorhydrate de papavérine pour obtenir ce résultat.

Le chlorhydrate de papavérine s'emploie dans l'angine de poitrine en injections sous cutanées de 0 gr. 04 à 0 gr. 08 ou de préférence en injection intra-veineuses de 0 gr. 005 à 0 gr. 02.

Il peut être également employé par voie buccale comme préventif des crises d'angor pectoris. FLECKSEDER (43) privatocent de la Faculté de Médecine de Vienne associe la papavérine à la théobromine sodée et au salicylate de soude dans la formule suivante :

Salicylate de soude	{	aa	0 gr. 50
Théobromine sodée			
Chlorhydrate de papavérine			cinq centigr.
pour une capsule. 3 par jour.			

Notons aussi que la papavérine entre dans la composition des « Péricholtabletten » qui s'administrent comme préventifs des accès d'angine de poitrine et qui contiennent associés à l'acide camphorique, 0 gr. 03 de chlorhydrate de papavérine par tablettes.

On voit donc que cet alcaloïde est un excellent médicament des crises d'angor pectoris (JAGIÉ (79), KOHN

(89 bis) et qu'il mérite d'occuper en France la place qu'il a déjà pris à l'étranger, au premier rang parmi les médicaments préconisés contre l'angiospasme.

Les bons résultats obtenus dans l'angine de poitrine ne sont d'ailleurs pas des faits isolés dans la thérapeutique des affections spasmodiques artérielles ; toutes les artérites aiguës ou chroniques ou l'élément spasmodique entre en jeu sont favorablement influencées, que ce soit une aortite thoracique ou abdominale, des phénomènes de claudication intermittente ou une artérite cérébrale.

Dans tous ces cas, nous possédons un médicament légèrement toni-cardiaque, vaso-dilatateur et antispasmodique à actions électives sur les fibres lisses des vaisseaux : c'est le chlorhydrate de papavérine. Il conviendrait peut-être d'y penser plus souvent.

On peut donc dire en résumant l'action vasculaire du chlorhydrate de papavérine que ce médicament est un excellent hypotenseur dans les crises vasculaires spasmodiques, et qu'il donne de très bons résultats lorsque l'hyperpression n'est que la conséquence d'un état aigu et transitoire. Il peut enfin servir du diagnostic entre l'hypertension lésionnelle fixée et l'hypertension d'origine spasmodique.

Le chlorhydrate de papavérine ne s'applique guère au traitement de l'hypertension chronique et n'influence en général que légèrement ce syndrome, de plus son action rapide et fugace et l'accoutumance progressive des sujets, font que ce médicament se prête mal au traitement d'une maladie de longue durée.

XII

Action du chlorhydrate de papavérine sur l'appareil respiratoire

Comme le faisait prévoir l'action du chlorhydrate de papavérine sur les systèmes digestif et cardio-vasculaire, c'est avant tout dans les affections spasmodiques de l'appareil respiratoire que cette substance donne de bons résultats.

Au point de vue expérimental, l'action d'un alcaloïde sur les phénomènes respiratoires est complexe.

Elle dépend : de l'action directe sur les centres respiratoires.

Du changement dans le métabolisme.

De l'action sur les muscles et les parois du thorax et de l'abdomen.

De l'action sur les broncho-constricteurs et les broncho-dilatateurs.

Enfin de l'action indirecte sur la circulation cérébrale. MACHT (108).

Lorsqu'on injecte du chlorhydrate de papavérine à un chien en quantité suffisante pour produire une légère action narcotique, on observe qu'après une augmentation du nombre de respirations par minute, il se produit une légère diminution de la fréquence des mouvements respiratoires, tandis que le volume d'air rejeté et la ventilation alvéolaire sont augmentés.

MACHT (108) a démontré qu'à ces doses légèrement narcotiques le chlorhydrate de papavérine excitait le centre respiratoire. Les expériences furent faites sur des chiens et la méthode de HOOKER qui permet la perfusion du centre respiratoire fut employée. Pour un chien de 7 kgs. 500, 2 milligrammes de chlorhydrate de papavérine produisent une excitation manifeste du centre de la respiration.

Quant à l'action broncho-dilatatrice, qui est particulièrement nette avec le chlorhydrate de papavérine elle est prouvée par l'action de cette substance sur les bronches spasmodées par la muscarine, ou la peptone et par l'action directe de la papavérine muriatique sur les anneaux bronchiques isolés.

On voit donc que sur l'appareil respiratoire, les résultats obtenus au point de vue expérimental sont en accord avec les propriétés générales antispasmodiques de la papavérine.

L'action du chlorhydrate de papavérine sur les états spasmodiques de l'appareil respiratoire humain fut signalée par PAL (142) dans une de ses premières communications et ce fut dans *l'asthme bronchique* que ce médicament fut d'abord employé avec succès.

Dans cette affection ses effets sont complexes. Le chlorhydrate de papavérine agit en effet non seulement sur le bronchospasme en l'inhibant, mais aussi sur le déséquilibre vago-sympathique de l'asthmatique ; celui-ci étant presque toujours un hypervagotonique.

Il nous a paru évident que dans ces cas de déséqui-

libre neuro-végétatif, la papavérine se montre active sur les deux systèmes sympathiques et parasympathiques en tendant à régulariser leurs actions ; il semble qu'au point de vue pharmacodynamique cet alcaloïde agit sur le système neuro-végétatif comme un médicament amphotrope d'équilibration.

Dans l'asthme essentiel, il est assez difficile d'administrer d'emblée la dose minima efficace, car si certains cas sont bien influencés par 0 gr. 03 de chlorhydrate de papavérine en injection sous-cutanée, il en est d'autres où il est nécessaire d'injecter 0 gr. 06 et plus pour juguler une crise.

Si l'on désire agir vite, on devra donner la préférence aux injections intra-veineuses utilisées aux doses habituelles (0 gr.005 à 0 gr. 003).

Quant à la voie buccale, on peut l'utiliser avec succès pour empêcher l'éclosion de nouvelles crises. Certaines spécialités françaises qui donnent de bons résultats dans l'asthme essentiel associent soit l'action de la papavérine à celle de l'adrénaline, ces deux substances étant à l'état de chlorhydrate et employées aux doses respectives de 0 gr. 04 et 0 gr. 005 ; soit plus rationnellement l'action de la papavérine à celle de l'opium total et de l'éther sulfurique d'atropine.

Chez l'enfant, le chlorhydrate de papavérine employé seul en injection sous-cutanée donne de très bons résultats dans les crises d'asthme, lorsque les doses administrées sont suffisantes.

Si nous avons décrit tout d'abord les effets du chlo-

rhhydrate de papavérine dans la crise d'asthme c'est que nous pensons que cette affection est le type de celles qui bénéficient de l'action de cette substance. Au niveau de l'appareil respiratoire on peut néanmoins obtenir de bons résultats dans une série d'affections et en particulier dans les *laryngites spasmodiques*.

Dans la laryngite striduleuse, mieux nommée laryngite suffocante spasmodique par notre Maître BARBIER, le chlorhydrate de papavérine en injections sous-cutanées associé ou non à une très légère dose d'opium ou de morphine donne d'excellents résultats et permet dans la majorité des cas de guérir l'enfant sans avoir recours au tubage.

On peut également employer ce médicament avec succès dans le croup pour combattre l'élément spasmodique qui, associé à la fausse membrane diphthérique et à l'œdème inflammatoire surajouté et la cause de la sténose laryngée.

Mentionnons aussi que dans le *hoquet* persistant d'origine périphérique, la contraction du diaphragme et le spasme de la glotte sont parfaitement influencés par la papavérine qui paraît supérieure à la belladone, à laquelle elle peut d'ailleurs être utilement associée.

Nous avons employé avec succès la solution suivante :

Chlorhydrate de papavérine	quinze centigrammes.
Menthol	0 gr. 10.
Téinture de Belladone	XX gouttes.
Eau chloroformée	} à à q. s. p. 125 cc.
Eau distillée	

à prendre par cuillerées à soupe de 1/2 heure en 1/2 heure jusqu'à effet.

Si le chlorhydrate de papavérine calme bien la plupart des toux si l'on administre à des doses suffisantes, c'est avant tout dans les *toux spasmodiques* : coqueluche, toux coqueluchoïde de l'adénopathie trachéo-bronchique, toux des tuberculeux qu'on obtient de bons résultats.

Une mention spéciale doit être réservée à la *toux émétisante des tuberculeux*, qui par sa tenacité et la dénutrition qu'elle entraîne est un des phénomènes redoutables de l'évolution tuberculeuse. Dans cette toux ou le réflexe tussigène paraît provoqué par le contact des aliments, l'action de la papavérine est double, car elle agit en même temps sur la toux et sur les vomissements selon le mécanisme que nous avons déjà exposé dans le chapitre se rapportant au tube digestif. Grâce au traitement par la papavérine, il est possible de faire disparaître ce symptôme fâcheux, mais il faut savoir donner de fortes doses, les administrer au moment des repas, et les augmenter chaque jour, pour éviter l'accoutumance.

Rappelons aussi que la toux si pénible que l'on observe chez les vieux bronchitiques chroniques est bien calmée par le chlorhydrate de papavérine (Courcoux), et il est intéressant de pouvoir administrer à ces malades, qui viennent consulter déjà pourvus d'une importante quantité d'ordonnances, un médicament peu connu et actif.

Pour terminer cette étude, mentionnons les bons résultats obtenus par PAL (151) dans le traitement des *hémoptisies*. Dans ce cas, la papavérine agit par le changement de distribution du sang dans l'économie et l'hypotension qu'elle produit au niveau de la circulation pulmonaire. De plus elle apaise la toux. Son administration paraît donc rationnelle, et il serait intéressant d'essayer ce médicament pour comparer les résultats obtenus à ceux du clinicien viennois.

TRAITEMENT DE LA COQUELUCHE PAR LE CHLORHYDRATE DE PAPAVÉRINE

Le grand nombre de médicaments préconisés dans la coqueluche, leur vogue éphémère, sont les preuves de leur efficacité relative et de l'inconstance de leurs effets, « chaque jour voit naître encore une thérapeutique nouvelle ou renaître une thérapeutique ancienne » (1) aussi n'est-ce qu'après une minutieuse étude et une longue expérimentation que nous nous permettons d'indiquer les résultats obtenus grâce à ce nouveau médicament.

Ce sont les propriétés antispasmodiques et antiémétisantes de la papavérine qui nous ont incité à administrer cet alcaloïde dans le traitement de la coqueluche.

A l'époque où nous avons commencé nos essais thérapeutiques, nous pensions être le premier à traiter

cette affection par ce médicament ; nous ne connaissons pas les travaux de POPPER (174 et 173) effectués dans le service de consultation des enfants de la Polyclinique Générale de Vienne, qui furent confirmés par ceux de BEER (18), REACH (181), HOCHSINGER. Nous avons été heureux de constater que dans les grandes lignes nos résultats concordaient avec les siens.

La première indication en présence d'une toux est d'agir sur sa cause, sur le point de départ du réflexe tussigène, qui est le plus souvent localisé aux terminaisons bronchiques du pneumogastrique. C'est en agissant sur ces terminaisons nerveuses que la belladone, la jusquiame, la lobélie, le droséra et aussi la papavérine calment la toux. Mais cette dernière agit non seulement sur les terminaisons du pneumogastrique, mais encore et surtout sur les cellules musculaires bronchiques et c'est par cette double action que s'explique son efficacité.

Contrairement à POPPER qui donne aux coquelucheux une cuillerée à dessert toutes les deux heures d'une solution non sucrée, contenant 20 à 30 centigrammes de chlorhydrate de papavérine, pour 100 grammes de véhicule, nous avons adopté dans cette affection le mode d'administration par gouttes.

Nous nous servons à cet effet d'une solution de chlorhydrate de papavérine contenant un peu d'eau de laurier cerise ou d'eau chloroformée dont nous avons indiqué la formule, telles que X gouttes contiennent un centigramme de chlorhydrate de papavérine.

Pour obtenir dans la coqueluche les résultats que nous allons exposer, il convient comme dans les autres affections d'administrer des doses croissantes, de fractionner en plusieurs prises la quantité administrée, d'atteindre progressivement la dose maxima que nous avons indiquée, c'est-à-dire 1 centigramme $1/2$ par année d'âge et même de dépasser celle-ci à moins qu'une légère action narcotique montre qu'on est arrivé à la dose limite.

Dans tous les cas, nous ne saurions assez attirer l'attention, sur l'intérêt que l'on a d'administrer de fortes doses, qui ne sont jamais dangereuses ; les échecs que nous avons eu au début étaient toujours dûs à des doses trop faibles. Le praticien dans l'administration du chlorhydrate de papavérine devra se rappeler qu'on a jamais observé d'accidents toxiques avec cette substance, et que les phénomènes narcotiques, qui sont encore bien loin de la dose toxique, apparaissent toujours pour montrer au médecin qu'il a atteint la dose maxima.

Quant à l'accoutumance, fréquente dans une affection d'aussi longue durée, on la combattra en augmentant légèrement les doses journalières lorsque celles-ci deviendront moins actives. On pourra aussi cesser la médication pendant quelques jours, pour lui redonner toute son activité.

Il convient aussi de veiller au fractionnement des doses, et il est de toute nécessité de diviser la quantité totale à administrer dans la journée, en quatre prises

ou mieux pour les fortes doses donner cette quantité en six ou même huit fois, dont deux la nuit si l'enfant est réveillé par les quintes. Ce fractionnement est rendu nécessaire par la diminution assez rapide de l'action de la papavérine, qui ne dépasse pas une ou deux heures.

Bien entendu comme pour tous les médicaments employés dans la coqueluche, c'est immédiatement après les quintes qu'on devra administrer le chlorhydrate de papavérine dans un peu d'eau pure, non sucrée, aromatisée ou non.

Il sera aussi de bonne pratique d'administrer le chlorhydrate de papavérine au moment du repas de façon à éviter la quinte post-prandiale et le vomissement qui s'en suit.

Nous employons le plus souvent la papavérine seule, mais on peut l'associer à la belladone avec de bons résultats.

Voici à titre documentaire la façon dont nous conduisons le traitement d'une coqueluche de moyenne intensité chez un enfant de cinq ans :

G... Pierre, vu le 6 novembre 1925, la coqueluche ayant débutée depuis six jours. A cette date on note chez cet enfant 18 quintes et 10 vomissements. On administre 30 gouttes de la solution de chlorhydrate de papavérine à 2 o/o en 4 fois. On augmente ensuite progressivement de 5 gouttes par jour, jusqu'à 80 gouttes, c'est-à-dire 8 centigrammes de chlorhydrate de papavérine que l'on administre alors en 6 fois.

Le second jour du traitement l'enfant ne vomit plus ; les quintes deviennent un peu moins fréquentes, mais surtout beaucoup moins pénibles et plus courtes.

Le 11 novembre : 10 quintes.

Le 20 novembre : 6 quintes.

Le 30 novembre : 1 quinte.

On cesse alors progressivement le chlorhydrate de papavérine en diminuant les doses de 20 gouttes par jour.

Nous avons choisi cette observation parmi les 38 cas que nous avons traités par cette méthode pour montrer l'action de la papavérine sur les vomissements qui cédèrent dès les premières doses administrées.

Il est exceptionnel d'observer avec les quantités que nous préconisons un peu de somnolence. Notons qu'il existe dans quelques cas un peu de diarrhée les premiers jours de l'administration du médicament, celle-ci n'est d'ailleurs nullement gênante, et cesse d'elle même au bout de deux ou trois jours.

Résultats. — Les effets obtenus sont en général excellents ; bien supérieurs à ceux qu'on observe après administration des médicaments ordinaires : bromoforme, éther, vaccin, drosera, belladone, opium, antipyrine, etc...

Dans les 38 cas que nous avons traités, nous n'avons jamais constaté la moindre complication due à la violence des quintes : hémorragie méningée, prolapsus rectal ; l'ulcération du frein de la langue est rare.

Les *quintes* sont en effet nettement diminuées de nombre et leur violence et leur durée sont considérablement réduites. C'est en général après cinq ou six jours de traitement, lorsque les doses administrées sont suffisantes que l'amélioration se manifeste. Le nombre des

quintes diminue quelques fois de moitié, le plus souvent du tiers, quelques fois il reste le même, mais la durée de la quinte et surtout sa violence, ainsi que le nombre des reprises sont toujours considérablement diminuées. La cyanose, la turgescence du système veineux cervico-facial est peu intense, *on a la sensation que la quinte fatigue peu le petit malade*, mais bien que son intensité soit diminuée, elle s'accompagne d'une expectoration analogue à celle qui suit une forte quinte. Le chlorhydrate de papavérine ne possède pas en effet de propriété anexosmotiques ; qualité fort intéressante dans le traitement de la coqueluche.

Si comme nous venons de le voir, les quintes sont favorablement influencées par la papavérine, c'est surtout sur les *vomissements* que son action est manifeste. Ceux-ci sont en effet le plus souvent supprimés, et en tous cas toujours diminués de fréquence, ce qui explique que, chez tous les coquelucheux que nous avons traités, par ce médicament, nous n'avons jamais observé les chutes de poids habituelles, dues aux vomissements qui terminent les quintes et empêchent l'alimentation du malade.

On comprend donc que le chlorhydrate de papavérine, par son action sur les quintes et sur les vomissements son administration facile, et l'absence de propriétés anexosmotiques mérite de prendre une place de premier plan dans le traitement de la coqueluche. C'est surtout le médecin praticien qui, dans sa clientèle où les piqûres sont souvent difficilement acceptées, em-

ployera avec succès ce médicament efficace, peu toxique et d'administration facile.

Deux objections peuvent être faites à cette thérapeutique. La première est que la durée de la coqueluche n'est pas abrégée par la papavérine ; cela est vrai, mais par cette méthode de traitement, la coqueluche est rendue supportable, bénigne, et quel est le médicament qui pris par la voie buccale raccourcit vraiment la durée de cette maladie ?

La seconde est que le traitement de la coqueluche, maladie microbienne, on ne s'adresse pas à l'agent infectieux ; que la thérapeutique par le chlorhydrate de papavérine est purement symptomatique et n'agit pas sur la cause intrinsèque de la maladie. Cette objection ne serait justifiée que si le médicament spécifique anti-infectieux était connu, or il n'en est rien, les vaccins curatifs préconisés ne donnant que des résultats inconsistants.

Il n'existe pas de contre indication à l'administration du chlorhydrate de papavérine dans le traitement de la coqueluche, mais nous devons ajouter qu'il est bon de l'associer, en cas de complication pulmonaires, ou en présence d'une coqueluche très intense (plus de 30 quintes par jour, mauvais état général) aux injections intra-musculaires d'huile goménolée à 20 o/o. Ces injections ont en effet une action très nette sur le nombre de quintes et sur la durée de la maladie, elles sont malheureusement assez douloureuses et difficilement acceptées par les familles.

Ces piqûres qui selon CARRIÈRE doivent être quotidiennes et atteindre 8 cc. de 1 à 2 ans

10 cc. de 2 à 3 ans

15 cc. de 3 à 5 ans

20 cc. à 5 ans et au-dessus

peuvent être diminuées de moitié au point de vue quantité lorsqu'on leur associe le chlorhydrate de papavérine. De plus il suffit en général de pratiquer une injection tous les deux jours pour obtenir de très bons résultats ; on peut même, dans les cas peu inquiétants, leur substituer l'administration par lavements de l'huile goménolée.

Nous pouvons donc conclure que, *dans les coqueluches simples le chlorhydrate de papavérine administré par voie buccale selon les règles que nous avons indiquées est le médicament de choix ; dans les coqueluches graves ou compliquées il convient de l'associer aux piqûres intra-musculaires d'olléo-goménol.*

Cette méthode simple et efficace nous a donné des succès constants et mériterait, croyons-nous, d'être vulgarisée. Nous n'avions nullement l'intention d'ajouter le chlorhydrate de papavérine à la liste interminable des médicaments préconisés dans la coqueluche, et ce n'est qu'après avoir constaté qu'il présentait une efficacité supérieure aux remèdes précédemment utilisés que nous nous sommes permis de le signaler.

XIII

Action du chlorhydrate de papavérine sur l'appareil génito-urinaire

Formé en grandes parties par des fibres lisses, l'appareil génito-urinaire est nettement influencé par la papavérine. On trouvera dans MACINT (117) de nombreuses expériences et tracés montrant que les états spasmodiques de l'uretère, des canaux déférents, des vésicules séminales, des canaux éjaculateurs, de la vessie, et de l'utérus peuvent être traités avec succès par cet alcaloïde.

Des résultats analogues avaient été antérieurement rapportés par PAL (142) qui étudia l'action de la papavérine sur la vessie (chien et chat) et sur l'utérus (chat). Cet alcaloïde dit-il « diminue la tonicité de la musculature vésicale et utérine et cet effet est d'autant plus net que la tonicité de ces organes est plus augmentée par la pituitrine ou l'uzara. » Cette conception qui répond à la première manière de voir de PAL n'est pas exacte, car comme nous le savons la papavérine n'agit pas directement sur la tonicité, mais bien sur la fonction kinétique de la cellule musculaire lisse ; l'appareil génito-urinaire ne fait pas exception à cette loi.

Le chlorhydrate de papavérine agit sur la musculature de l'utérus non gravide du chat, isolé suivant la

méthode de MAGNUS, en supprimant les contractions de cet organe. Mais nous devons faire remarquer que l'action de cette substance sur l'utérus présente une particularité : avec le pantopon qui contient 52 o/o de morphine et seulement 2,5 o/o de papavérine mais 20 o/o de narcotine, l'effet résultant sur le système musculaire lisse est une action inhibitrice. Or, la principale exception à cette règle se trouve réalisée par l'utérus ; tandis que la morphine produit une excitation des fibres lisses, et stimule les contractions de l'utérus, et que la papavérine produit un effet inverse après administration de pantopon, l'effet inhibiteur de la papavérine n'est pas suffisant pour surmonter l'action excitante de la morphine, il en résulte donc que l'action du pantopon réalise finalement une excitation de l'utérus. Il en est de même de l'opium brut.

L'action de la papavérine sur l'utérus a été aussi étudiée dans un gros article clinique et expérimental par BACIALLI DOTT, LUIGI et NICROINI DOTT. FICHRO MARIA, qui concluent à une action sédative très marquée de la papavérine sur les fibres lisses de l'utérus.

Au point de vue clinique, l'action du chlorhydrate de papavérine sur la matrice, le fit préconiser dans la *dysménorrhée spasmodique* où il donne d'excellents résultats. LUDWIG le prescrit à la dose de 0 gr. 01, répétée 3 à 6 fois par jour, et a le plus souvent réussi à soulager ses malades sans observer de contre indication.

Dans la même affection, de bons résultats furent signalés par PAL (142), et HUSSY (76) a été amené, après

avoir constaté les heureux effets du chlorhydrate de papavérine dans la dysménorrhée, à employer une combinaison d'hydrastinine et de papavérine : « L'hydrastopon ». Avec cette préparation WALTER (206) a obtenu de nombreux succès. La dose indiquée correspond à 0 gr. 025 de chlorhydrate d'hydrastinine et à 0 gr. 07 de chlorhydrate de papavérine ; elle est à recommander pour remplacer l'injection de morphine ou l'administration de l'opium.

Nous avons obtenu des résultats satisfaisants dans les métrorragies avec contractions utérines violentes, avec les pilules suivantes :

Chlorhydrate d'hydrastinine... trois centigrammes.

Chlorhydrate de papavérine... quatre centigr.

Bromhydrate de quinine {
Ergotine..... } à 0 gr. 05.

Excipient..... »..... Q. S.

F. s. a. une pilule — 2 à 3 par jour.

Les résultats sont particulièrement brillants dans la dysménorrhée membraneuse « où aux phénomènes habituels de la dysménorrhée s'ajoutent des coliques qui rappellent celles de l'accouchement » (1).

De même, les douleurs irradiées, les contractions vésicales et les spasmes du rectum provoqués par les coliques utérines sont très favorablement influencés. On peut aussi avec succès prescrire dans ces cas —

(1) Siredey. Traité de médecine et de thérapeutique de Gilbert et Thoinot.

ainsi que pour calmer les phénomènes douloureux qui accompagnent les règles — le lavement classique laudanum, antipyrine auquel on ajoutera 5 centigrammes de chlorhydrate de papavérine.

Signalons aussi que ce médicament est capable de conjurer les *menaces d'avortement* : les douleurs sont rapidement supprimées, les contractions utérines deviennent moins fortes et cessent complètement. PAL (142) n'a eu qu'à se louer de cette thérapeutique et HALBAN (53) a pu dans un cas de menace d'avortement, calmer de violentes douleurs pendant quatre semaines et retarder d'un mois l'accouchement. Dans deux autres cas, il est parvenu à retarder l'expulsion du fœtus, la tête étant descendue et l'accouchement imminent.

En résumé, c'est dans les phénomènes de *coliques utérines* où prédomine la fonction kinétique, que la papavérine donne les meilleurs résultats ; le terme de coliques étant pris dans son sens le plus général que lui confère la définition que nous en avons proposé précédemment.

Dans les *maladies de l'appareil urinaire* le chlorhydrate de papavérine a été assez souvent utilisé. Bien que n'étant pas diurétique, il paraît renforcer l'action des médicaments qui augmentent l'excrétion urinaire en dilatant les vaisseaux du rein.

Dans le traitement de la *colique néphrétique* ou l'injection de la morphine paraît de plus en plus délaissée le chlorhydrate de papavérine fut préconisé par PAL (149 et 150) et lui donna de nombreux succès. Son in-

troduction dans l'uretère par le cathétérisme de cet organe fut réalisée par GERATHY et MACHT (49) dans deux cas de calculs de l'uretère, et leur permis d'obtenir la guérison. D'autres cas de ce genre furent traités avec succès par le même procédé au James Buchanan Brady Urological Institute (Professeur YOUNG). Des résultats favorables furent aussi obtenus dans des cas de spasme des vésicules séminales, de spasme de la vessie et aussi dans l'énurésis.

Disons enfin que le chlorhydrate de papavérine peut être employé avec succès chez les sujets où un spasme s'oppose au passage des béniqués ; dans ce cas, il convient d'administrer 0 gr. 05 et 0 gr. 07 de chlorhydrate de papavérine une demi-heure avant l'introduction de l'instrument.

XIV

Action du chlorhydrate de papavérine sur le système nerveux central

Les effets du chlorhydrate de papavérine sur le système nerveux central furent pendant longtemps sujets à controverse.

BAYT (17) et FRONMULLER (47) accordaient à cette substance de puissantes propriétés narcotiques et analgésiques ; CLAUDE BERNARD (20), SICHTING (189), EULENBORG, VON SCHROEDER (185) ne considéraient ses propriétés que comme secondaires et peu importantes.

L'explication de cette différence d'opinion est en grande partie due, d'après MACHT, à l'absence d'une méthode rationnelle, permettant de comparer les effets des alcaloïdes de l'opium sur la douleur, suivant la quantité administrée.

Dans un article sur ce sujet, MACHT, HERMANN et LÉVY (119) publièrent une méthode simple pour étudier quantitativement la douleur à la surface du corps humain ; les effets de la papavérine furent ainsi recherchés. Ces auteurs montrèrent que cet alcaloïde possède des propriétés analgésiques plus marquées que celles de la codéine et que l'effet de 0 gr. 04 de papavérine n'étaient pas inférieur à celui que produisait 0 gr. 01 de morphine ; l'analgésie étant pourtant plus lente et de plus courte durée.

Quant à l'effet narcotique produit par la papavérine, il est beaucoup moins marqué que celui de la morphine et nécessite toujours de très fortes doses pour l'obtenir. Ceci est d'ailleurs éminemment variable suivant les sujets : chez les uns 0 gr. 30 de papavérine étant suivis de somnolence tandis que l'administration de 0 gr. 40 ou même 0 gr. 50 ne produit chez d'autres aucune action narcotique.

Dans les maladies mentales, LEIDESDORFF (97) pensait que la papavérine possédait une bonne action calmante.

D'après POML, de Breslau (166) l'action de la papavérine sur la circulation et en particulier son action hypotensive, serait due à l'effet de cet alcaloïde sur le système nerveux central ; ceci fut d'ailleurs réfuté par les expériences de MARCH (109) et de GENTHIER (52) que nous avons déjà exposées.

Quant à l'action de la papavérine sur les phénomènes respiratoires elle paraît être due en partie aux effets directs de cette substance sur le centre respiratoire lui-même.

Il faut enfin mentionner que la papavérine abaisse la température (POML) (167) et diminue le métabolisme des sucres (166). Ces deux actions ne pouvant guère s'expliquer sans l'intervention du système nerveux central.

L'action de la papavérine sur le système nerveux central est donc une action de second plan, peu importante avec les doses ordinaires ; avec de fortes quantités l'ac-

tion narcotique se manifeste, mais est en général peu accentuée.

Si on remarque d'ailleurs l'insolubilité dans l'huile de la papavérine et de ses sels, sa faible action sur le système nerveux central n'est pas faite pour étonner. (Alex. BABEL) (10).

On peut donc conclure que les propriétés narcotiques et analgésiques de la papavérine ou de ses dérivés ne méritent pas d'être employées en thérapeutique, où nous possédons de nombreuses substances dont l'effet est plus énergique, plus fidèle et plus prolongé.

XV

**Action du Chlorhydrate de Papavérine
sur le Système Nerveux Végétatif**

En étudiant l'action du chlorhydrate de papavérine sur le système musculaire lisse, nous avons fait remarquer que contrairement à l'opinion de certains auteurs, nous pensions que si cet alcaloïde possédait des effets particulièrement nets sur la fibre musculaire végétative, il avait également une action indéniable sur les terminaisons des systèmes sympathiques et parasympathiques.

A dire vrai, cette action ne nous apparaît que comme secondaire, car les terminaisons des nerfs végétatifs ne sont le plus souvent, après administration de chlorhydrate de papavérine que parésiées et hypoeccitables. L'action de la papavérine s'exerce à la fois sur le pneumogastrique et sur le sympathique, c'est donc comme la plupart des alcaloïdes une substance amphotrope dont l'action paraît d'autant plus marquée que l'un des deux systèmes est plus excité.

En un mot, le chlorhydrate de papavérine nous a paru agir comme un *médicament d'équilibre*, comme un *stabilisateur* du système nerveux de la vie organique. C'est d'ailleurs en partie par cette action sur les termi-

naisons nerveuses végétatives que paraît s'expliquer l'action de ce médicament dans certaines affections d'étiologies opposées : ainsi par exemple dans la crise d'asthme des vagotoniques et dans les crises vasculaires des sympathicotoniques.

Cette action stabilisante trouve d'ailleurs sa confirmation dans l'action de la papavérine sur l'œil. On sait en effet que le pneumogastrique innerve le sphincter irien et que son excitation s'accompagne de myosis ; que le sympathique nerf de l'irido-dilatateur provoque si on l'irrite de la mydriase. Or, si on instille dans l'œil d'un chien ou dans l'œil de l'homme quelques gouttes de solution de chlorhydrate de papavérine à 2 o/o on note tout d'abord une assez vive douleur s'accompagnant d'une dilatation des vaisseaux conjonctivaux et de larmolement, mais la pupille se met dans tous les cas en position moyenne, en même temps qu'on constate une légère anesthésie. Cette anesthésie serait complète chez le lapin avec la solution de sulfate de papavérine à 10 o/o PAL (151).

Quant au réflexe oculo-cardiaque il est en général peu influencé par le chlorhydrate de papavérine.

On peut donc dire en résumé que le chlorhydrate de papavérine est un médicament stabilisateur du système nerveux végétatif ; il permet d'équilibrer les actions des deux systèmes sympathique et parasympathique et agit d'autant plus sur l'un d'eux que celui-ci est plus fortement prédominant.

XVI

Action du Chlorhydrate de papavérine sur les muscles striés

Si, comme nous l'avons montré, l'action du chlorhydrate de papavérine sur les muscles lisses est caractéristique et bien connue, il semblait que celui-ci avait peu d'influence sur la musculature striée. Les travaux de Kiss (85) vinrent en 1923 apporter la lumière sur cette question.

C'est à la clinique médicale universitaire de Budapest que dirigeait le professeur JENDRASSIK que furent recueillis les quarante-sept observations cliniques que rapporte cet auteur. Le traitement par le chlorhydrate de papavérine fut appliqué à des malades rigoureusement sélectionnés. Ceux qui en même temps que des phénomènes spasmodiques présentaient un état paralytique marqué, ou qui étaient facilement suggestionnables, furent écartés ; il en fut naturellement de même de ceux chez qui la papavérine provoquait le sommeil immédiatement après l'injection.

Pour ces tentatives, Kiss se servait d'assez fortes doses, injectant dans les muscles 10 à 25 centigrammes de chlorhydrate de papavérine et administrant d'emblée 30 centigrammes par voie buccale.

Nous avons bien souvent remarqué, en effet qu'aux doses moyennes le chlorhydrate de papavérine n'a aucune action sur les muscles striés.

Kiss malgré ces fortes doses n'observa aucun accident à la suite de cette médication, et ce n'est que rarement que le chlorhydrate de papavérine provoqua chez les sujets en traitement une somnolence de courte durée.

Ayant traité par cette méthode dix-huit cas de *létanie*, cet auteur observa dix-sept fortes améliorations ou guérisons : sous l'influence du traitement les crises s'espaciaient ou cessaient complètement, les contractures dimunaient d'intensité. Il serait donc indiqué d'essayer ce traitement après échec du traitement classique de cette maladie : chlorure de calcium, rayons ultra-violets.

Kiss a aussi administré du chlorhydrate de papavérine dans quinze cas de *sclérose en plaques*, dans lesquels l'élément spasmodique était nettement plus marqué, que les troubles paralytiques ; dans douze cas il a vu se produire une amélioration manifeste se caractérisant par une diminution de la contracture musculaire et une amélioration des mouvements actifs du malade.

Dans un cas de *maladie de Parkinson*, l'action du chlorhydrate de papavérine fut à peu près nulle sur la contracture, mais diminua nettement le tremblement.

Enfin dans deux cas d'*encéphalite léthargique* avec contracture musculaire généralisée, le médicament fut inefficace.

On peut donc conclure qu'à fortes doses, le chlorhydrate de papavérine possède une action antispasmodique sur le muscle strié, mais que celle-ci est moins

constante et moins fidèle que celle qu'exerce ce médicament sur le muscle lisse. Il n'en est pas moins vrai qu'après la médication habituelle, le chlorhydrate de papavérine mériterait d'être essayé dans le traitement des affections où domine l'élément spasmodique et en particulier dans le tabès dorsal spasmodique, et la sclérose latérale amyotrophique. Il convient de remarquer, bien que Kiss n'ait pas fait d'expériences sur ce point, que pour le système musculaire strié comme pour le système musculaire lisse, la papavérine n'agit directement que sur la fonction myokinétique. Le tonus n'est jamais directement diminué par la papavérine aux doses usuelles, il peut pourtant l'être indirectement, la diminution du pouvoir de contraction musculaire pouvant amener un affaiblissement du tonus.

On ne peut donc par l'administration du chlorhydrate de papavérine arriver à provoquer la paralysie du muscle strié pas plus que celle du muscle lisse. L'un et l'autre ne sont influencés que s'ils se trouvent en état de contracture, ou de spasme.

Il semble d'ailleurs que l'influence du chlorhydrate de papavérine soit inversement proportionnelle au temps de contraction du muscle envisagé.

XVII

Action du Chlorhydrate de papavérine sur les glandes

Dans le courant de cette étude sur le chlorhydrate de papavérine, nous avons vu que cette substance ne paraissait posséder aucune action sur les glandes de l'organisme. Elle n'empêche pas les sécrétions comme l'opium, et cette absence de pouvoir anexosmotique n'est pas un de ses moindres avantages qui la fait préférer à l'atropine dans de nombreuses affections gastriques ou intestinales.

Sigalons aussi que KLEUKER (87) a montré que l'hyperglycémie produite soit par l'adrénaline, soit par piqûres du quatrième ventricule, soit par injection de glucose n'est nullement influencée par la papavérine. Ces expériences furent d'ailleurs récemment confirmées par celle du Docteur PAPILLAUD (1) sur l'hyperglycémie adrénalinique du lapin qui n'est nullement influencée ainsi qu'il l'a montré par l'injection de chlorhydrate de papavérine.

(1) Communication particulière,

XVIII

Action anesthésique locale de la papavérine et de ses sels

C'est au professeur PAL (151) que nous devons la découverte du pouvoir anesthésique local du chlorhydrate de papavérine.

C'est en goûtant une pastille contenant quelques centigrammes de ce sel que le professeur Viennois s'aperçut que la partie de la langue touchée par le médicament devenait insensible. C'est grâce à cette circonstance fortuite que furent effectuées postérieurement, toutes les recherches sur l'action anesthésique locale de la papavérine et de ses sels.

Pour obtenir l'anesthésie des muqueuses par les sels de papavérine il convient de se servir d'une solution assez concentrée. La solution de chlorhydrate de papavérine saturée c'est-à-dire contenant un gramme de sel pour 37 grammes d'eau, n'est en général pas suffisante pour avoir une bonne insensibilisation et on devra plutôt employer une solution saturée de sulfate de papavérine, qui comme on le sait se dissout dans l'eau dans la proportion de 10 o/o.

Sous cette forme la solution de sulfate de papavérine peut servir à l'anesthésie de toutes les muqueuses et cela sans aucun danger vu l'absence de toxicité de ce médicament.

Cette propriété anesthésique est intéressante au point de vue pratique : elle peut être en effet applicable à l'anesthésie de la muqueuse nasale PAL (150) et à l'anesthésie oculaire.

Chez le lapin, une solution saturée de sulfate de papavérine produit au bout d'une minute, une insensibilité cornéenne complète ; mais contrairement à ce qui se passe avec une solution de cocaïne, il se produit une vaso-dilatation très nette des vaisseaux conjonctivaux en même temps que la pupille se met en position moyenne et réagit paresseusement à un fort éclairage.

Il en est de même chez l'homme où nous avons expérimenté la solution aqueuse de chlorhydrate de papavérine à 2 o/o. Cette solution introduite dans l'œil provoque d'ailleurs une douleur assez vive, qui contre-indique son emploi en ophtalmologie. On pourrait peut-être rendre cette solution moins douloureuse en ajoutant 14 centigrammes de chlorure de sodium par 10 cc. ce qui permettrait d'avoir une solution à peu près isotonique aux larmes.

L'action anesthésique locale du chlorhydrate de papavérine fut aussi expérimentée sur la muqueuse uréthrale par LEVY (101) et comme anesthésique local dans les interventions chirurgicales par H. FINSTERER assistant de la clinique Hochenegg. Cet auteur remarqua que la papavérine est applicable à l'anesthésie locale chirurgicale, mais qu'augmentant le calibre des vaisseaux et par conséquent le temps de saignement, il est nécessaire de l'employer combiné à des vaso-cons-

tricteurs. Une étude complète reste à faire sur ce sujet.

Signalons aussi que PAL préconisa le chlorhydrate de papavérine dans les injections douloureuses ; c'est ainsi que les injections de nucléine par exemple, sont rendues indolores si l'on injecte d'abord 0 gr. 04 de chlorhydrate de papavérine et quelques minutes après par la même aiguille, la solution de nucléine. Ce procédé, bien que paradoxal, serait applicable pour toutes les injections douloureuses.

La papavérine est donc un anesthésique local assez efficace qui tire son origine d'une série chimique différente de celle des autres anesthésiques locaux.

Ce fait, comme le montre PAL permet de comprendre l'action calmante des onguents opiacés qui n'est pas due à la présence de la morphine, mais bien à celle des alcaloïdes du groupe de la papavérine. Il serait donc rationnel de substituer cet alcaloïde à l'opium total dans la formules de ces baumes.

Remarquons que dans l'anesthésie locale, l'antagonisme de la papavérine et de l'adrénaline subsiste, mais il est intéressant de noter que la papavérine employée avant l'adrénaline ou l'adrénaline avant la papavérine sont efficaces. Il en est de même du mélange de ces deux alcaloïdes, chacun agissant par ses propriétés intrinsèques sans que celles-ci soient diminuées par l'emploi préalable ou simultané de l'alcaloïde antagoniste.

Mentionnons aussi qu'il nous paraîtrait rationnel de substituer le chlorhydrate de papavérine au chlorhy-

drate de cocaïne dans la composition des poudres qui produisent une certaine anesthésie de la pituitaire ; on ne risque pas ainsi l'accoutumance, car il n'existe pas de papavérinomanes. On pourra par exemple prescrire la poudre suivante :

Chlorhydrate de papavérine un gramme.

Lactose	} à 5 grammes
Acide borique porphyrisée.	

On voit donc que la papavérine et ses sels peuvent être employés pour l'anesthésie locale des muqueuses et que si leur action est moins accentuée que celle de la cocaïne, l'absence de toxicité et d'accoutumance les fera préférer dans les cas où l'on aura à redouter ces deux phénomènes.

XIX

Action de la Papavérine sur les Protozoaires

En terminant cette étude générale sur la papavérine, signalons que MACHT et M. A. REASONER (121) ont recherché l'action de papavérine sur les protozoaires. Ces travaux avaient d'ailleurs été précédés de ceux de PICK et WASITSKY (163) qui ayant constaté la similitude de constitution chimique de la papavérine et de l'émétine, recherchèrent quel était le coefficient de toxicité de ces deux alcaloïdes sur de nombreux protozoaires : *Paramœcium*, *Colpidium*, *Amoeba* et *Trypanosoma Brucei*. Ils constatèrent que la papavérine est plus toxique que l'émétine vis-à-vis de l'*Amoeba Dysenteriae* et que son pouvoir nocif pour ce rhizopode n'est dépassé que par la quinine. Nous avons vu d'ailleurs au chapitre concernant le tube digestif, les bons résultats obtenus par le chlorhydrate de papavérine dans la dysenterie amibienne.

MACHT et FISHER (118) étudièrent aussi ce sujet et recherchèrent les effets des alcaloïdes de l'opium sur le *Balantidium coli*. Ils constatèrent que les alcaloïdes toxiques pour cet infusoire contenaient tous un groupement benzyl-isoquinoleine.

Comme le chlorhydrate de papavérine s'est montré

peu toxique chez les mammifères et en particulier chez l'homme et au contraire très nocif chez les êtres unicellulaires il convenait de rechercher quels étaient les effets du chlorhydrate de papavérine sur la syphilis expérimentale.

Cette étude fut faite par MACHT et M. A. REASONER (121) dont voici les conclusions : « l'injection de chlorhydrate de papavérine ne possède aucun effet appréciable sur les lésions syphilitiques expérimentales du testicule du lapin ; elle n'a aucune influence sur le développement de la maladie, même quand elle est administrée simultanément à l'inoculation du tréponème ».

CONCLUSIONS

1° La papavérine est un alcaloïde peu toxique, possédant une action élective sur la fibre musculaire lisse.

2° Cette action est générale ; elle s'applique à tous les organes pourvus de fibres musculaires lisses de l'homme et des mammifères.

3° Elle consiste surtout en une inhibition de la fonction kinétique de la cellule musculaire végétative, cette inhibition étant d'autant plus accentuée que l'exagération de la fonction kinétique est plus grande.

4° La papavérine ne possède aucune action propre sur le tonus, mais elle l'influence souvent indirectement.

5° Cette propriété inhibitrice de la papavérine est due au noyau benzyle qu'elle contient dans sa molécule.

6° L'action paralysante des alcaloïdes du groupe de la papavérine s'oppose aux effets excitants des alcaloïdes du groupe de la morphine, qui contiennent un noyau pyridinique actif. L'action de l'opium brut ou du pantopon, montre que l'effet du groupe pyridine-

phénanthrène sur la fibre musculaire lisse est surpassé par celui des alcaloïdes du groupe benzyl-isoquinoléine ; le résultat définitif étant une inhibition.

7° Vu son insolubilité, l'alcaloïde lui-même n'est pas employé ; on utilise son chlorhydrate. Les doses actives et non toxiques de ce sel administrées par la voie buccale sont comprises chez l'adulte entre 15 et 35 centigrammes. Chez l'enfant ou le chlorhydrate de papavérine est admirablement supporté, elles oscillent entre 0 gr. 01 et 0 gr. 015 par année d'âge. Ces doses doivent être atteintes progressivement et même dépassées si le résultat cherché n'est pas obtenu. La quantité maxima étant indiquée par une légère action narcotique.

8° Son action sur le système nerveux central est peu importante ; ses propriétés analgésiques et surtout son action narcotique étant peu marquées.

9° La papavérine se comporte vis-à-vis du système nerveux végétatif, comme un médicament d'équilibre tendant à régulariser les phénomènes vago-sympathiques ; ses effets sont d'autant plus accentués que le déséquilibre neuro-végétatif est plus grand.

10° Elle ne possède aucune action sur les glandes et leurs sécrétions.

11° Son pouvoir anesthésique local peu accentué peut être utilisé pour l'anesthésie des muqueuses, vu la faible toxicité de cette substance.

12° La papavérine toxique pour la plupart des protozoaires et en particulier pour l'amibe dysentérique,

n'a aucune action sur la syphilis expérimentale.

13° La papavérine peut rendre de grands services dans le traitement de la plupart des spasmes viscéraux et en particulier dans les affections spasmodiques du tube digestif.

Son emploi est particulièrement indiqué dans les cas de *coliques viscérales* : spasme brusque, hyperkinétique et douloureux d'un organe creux qui tend à expulser son contenu, et dans les *vomissements* d'origine périphérique, ceux-ci n'étant d'ailleurs que le résultat d'une colique gastrique. Dans ce cas, la papavérine agit surtout en inhibant la fonction kinétique de la musculature longitudinale du tube digestif.

Les spasmes œsophagiens et gastriques sont le plus souvent supprimés par la papavérine, mais c'est surtout dans les affections spasmodiques de l'intestin et en particulier dans *l'entéro-colite muco-membraneuse* et la *constipation spasmodique* que les résultats obtenus sont particulièrement brillants.

14° Cet alcaloïde ne possède pas aux doses thérapeutiques d'action évidente sur le cœur, mais les vaisseaux riches en fibres lisses sont énergiquement influencés : l'administration de la papavérine amenant rapidement une vaso-dilatation artérielle accompagnée d'hypotension.

Cette action hypotensive, nulle chez le sujet normal est directement proportionnelle à l'augmentation de la tension artérielle si celle-ci est d'origine purement spasmodique ; ceci explique les bons résultats obtenus

dans les *crises d'hypertension spasmodique*, l'*angine de poitrine*, l'*éclampsie* et l'*urémie*.

15° Dans le traitement de certaines affections de l'appareil respiratoire, l'emploi de la papavérine permet d'obtenir des résultats favorables. L'*Asthme* dit essentiel cède en général rapidement aux injections de chlorhydrate de papavérine qui agit à la fois sur le déséquilibre neuro-végétatif et sur le spasme des muscles bronchiques. Dans les *laryngites spasmodiques*, le *hoquet*, les *toux spasmodiques et emétisantes*, les résultats sont excellents, mais c'est surtout dans le traitement de la *coqueluche* que le chlorhydrate de papavérine par sa facilité d'administration, son innocuité et son action sur les vomissements et sur les quintes, mérite de prendre une place de premier plan.

16° La papavérine possède une action sédative très marquée sur l'utérus et permet de traiter avec succès la *dysménorrhée*, les *coliques utérines*, les *menaces d'avortement*.

17° L'administration de cet alcaloïde, en supprimant le spasme des muscles lisses permet de différencier parmi les phénomènes pathologiques, ceux qui relèvent d'une lésion organique de ceux qui sont de nature exclusivement spasmodique.

Vu :
Le Président de Thèse,

CARNOT.

Vu :
Le Doyen,

H. ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Adler.** — Medizinsche Klin 1915. N° 12.
2. **Alt F. W.** — Cité par Pal. Medizinsche Klin. 1913. N° 44.
3. **Anderson.** — Ann. der Chem. u. Pharm. t. XCIV, p. 215.
4. — — — — — Transact. of. the Royal Soc. of Edimbourg part I, t. XXI.
5. — — — — — Chem. Gaz. 1855 p. 21.
6. **Annett et Bose.** — The Analyst. XLVII, p. 52-53, t. II, 1923.
Dosage de la narcotine et de la papavérine dans l'opium.
7. **Armstrong M. H. E.** — Deutsch. Chem. Gesells. t. IV, p. 128.
Bull. de la Société de Chim. 1871, t. XV, p. 288.
8. **Bacialli Dott Luigi et Nicrolini Dott. Fichro Maria.** — Contributio allo studio dell'azrone farmacoterapeutica di aluini, narcotici, ipnotici et antispomadi sull'utéro. Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Therap. 1924. vol. 28, p. 301.
10. **Babel Alex.** — Über das Verhalten des Morphioms und seiner Derivate in Tierkörper.
Arch. fur. Exp. Patho. und. Pharm. 1905, t. 52 p. 262.
11. **Barbour.** — Journ. Pharm. and. Exp. Therap. 1915, t. XII, p. 183.
12. **Barde.** — Bull. gén. de Thérapie 1912.
13. **Bardet.** — Sur un nouvel alcaloïde composé de l'opium. Bulletin de la Société de thérapeutique de Paris.
14. — — — — — Formulaire des nouveaux remèdes, 1912 p. 97.
15. **Barth Otto.** — Ein Beitrag zur Wirkung der Opiumalkaloïde unter besondere Berücksichtigung des Pantopons.

- Arch. für experimentelle Pathologie und Pharmacologie t, LXX, p. 258-292, 1912.
16. **Baxt.** — Sitzungsbericht der Wiener Akademie der Wissenschaften 1868, t. 56.
 17. — Archiv. für Anatomie und Physiologie 1869, p. 112.
 18. **Beer.** — Zentralblatt f. d. ges. Therap. 1913. N° 3.
 19. **Bergmann.** — Arch. f. Verdauungskr, t, 22.
 20. **Bernard Claude.** — Recherches expérimentales sur l'opium et ses dérivés. Compté rendu de l'Académie des Sciences 1864, t. LIX, p. 406-415,
 21. **Berthelot et Jungefleish.** — Traité de chimie.
 22. **Blyth.** — Poisons. London 1906, p. 322,
 23. **Bocquillon Limousin.** — Formulaire des alcaloïdes.
 24. **Bond.** — Journ. exp. méd. 1910, t. XII, p, 575.
 25. **Bouchut.** — Bulletin général de thérapeutique, avril 1872.
 26. **Boulter H.-B.** — Papavérine. London 1879.
 27. **Bradbury.** — Lancet, London, July 1899.
 28. **Brouardel.** — Opium, morphine, cocaïne. 1906,
 29. **Cheinisse.** — Le gastros spasme. Semaine médicale, 12 nov. 1913.
 30. **Cheinisse.** — La papavérine comme antispasmodique. Presse médicale, 19 mai 1923, n° 40.
 31. **Cheinisse.** — La papavérine comme médicament vasculaire. Presse médicale, 2 juin 1923, n° 44.
 32. **Chiari R.** — Therap. Monatshefte, 1915. N° 4.
 33. **Cösar Heinrich.** — Quantitative Untersuchungen des Toxizitätsänderung des Morphioms bei Kombination mit anderen Opiumalkaloïden. Biochemie Zeitschrift t. XLII, p. 316-321, 1912.
 34. **Decker, Klausner** — D. chem. G. t. 37, p. 520, 1904.
 35. **Denigés.** — Chimie analytique.
 36. **Delprat.** — Nederl. Tijdschr. V. Geneesk., 1915, t. II, p. 1311.
 37. **Deschamps.** — Ann. de Chim. et de Phys. (4) t. I, p. 453.
 38. **Dragendorff.** — Ermittlung von Giften, 1885 p. 225.
 39. **Eichler.** — Zsch. f. arztl. Fortbild. 1915, p. 68.
 40. **Elben R.** — Ueber den therapeutischen Werth des Papaverins. Tübingen, 1878.

41. **Engländer.** — Gazette Medicale d'Orient, 1914, N° 3.
42. **Faust E.-S.** — Münchener medizinische Wochensch. 1912, p. 2489.
43. **Flecksøder R.** — Herz und Gefässmittel, diurétique und spécifique.
p. 55, Vienne 1923.
44. **Fonssagrives.** — Thérapeutique appliquée, t. I.
45. **Friedjung.** — Wien. kl. Wochensch. 1915, n° 23 Sitzungsber.
46. **Frigyer,** — Ueber die klinische Verwenbarkeit des Papaverins.
Deutsch med. Wochensch., 1923.
47. **Fronmüller.** — Klinische Studien über narkotische Arzneimittel.
Erlangen, 1869.
48. **Gerhardt** — Mehring-krehls Lehrb. d. inn. Med. 1915, t. I, p. 923.
49. **Gerathy and Macht.** — Bull. Johns Hopkins Hospital, 1916, t. XXVII
p. 119.
50. **Goldschmidt.** — Mon. f. chem. t. 4, p. 704, 1883.
— — — t. 6, p. 372, 1885.
— — — t. 6, p. 667, 1885.
— — — t. 7, p. 485, 1886.
— — — t. 7, p. 506, 1886.
— — — t. 8, p. 510, 1887.
— — — t. 9, p. 42, 1888.
— — — t. 9, p. 327, 1888.
— — — t. 9, p. 778, 1888.
— — — t. 19, p. 323, 1898.
51. **Grossmann Max.** — Ueber Papaverin. Berliner klin. Wochenschr.
1916, n° 46.
52. **Günther.** — Zschr. f. Biol., 1915, t. LVVI.
53. **Halban.** — Oesterreiche Aerztezeitung 1914, n° 9, p. 97.
54. **Hallé.** — Action des alcaloïdes des papavéracées sur le cœur de
la grenouille.
- 54 bis. **Hanzlik.** — a) The effects of chelidonin on smooth muscles.
Cleveland Med. jour. 1915.
b) The pharmacology of chelidonin. Journ. of the american
med. ass. 1920.
55. **Hanzlik P. J.** — Comparative effects of morphin and alkaloids of
the benzyloquinolaine group. on cardiac muscle.
Journal of Pharmacologie, t. VII, p. 445-471. 1921.

56. **Henry.** — The plant alkaloïde, 1913.
57. **Hesse.** — Bull. de la Soc. de Chim., 1871, t. XV, p. 290.
58. **Hesse.** — Deutsch. chem. Gesells, t. IV, p. 121.
59. **Hesse.** — J. F. pract. chem. t. LXVIII, p. 190, 1903.
60. **Hesse et Neukirch.** — Arch. f. d. ges. Physiol., 1913, t. CLI.
64. **Heltz.** — Traitement de l'artério-sclérose. Journal médical Français. Mars 1924.
62. — **Hirtz.** — Münchener medizinische Wochenschrift, 1913, page 2220.
63. **Hirz.** — Arch. f. exper. Path. u. Pharm. t. LXXIV.
64. **Hofmann.** — Ueber die physiologische Wirkung des Papavérins. Wien. méd. W. 1868.
65. **Hofmann.** — Papavérin in physiologischer und therapeutischer Beziehung. Med. Jahr. Vien., 1870.
66. **Hoffmann et C. Schroff.** — Jahrb. für Pharm. t. XXXI, p. 28.
67. **Hoffmann et C. Schroff.** — Bull. de la Soc. de Chim. 1870, t. XIII, p. 510.
68. — — — — — Wien. med. W. 1868. p. 935 et 952.
69. **Holder Alfr.** — Darmkrankheiten. Wien.
70. **Holzknicht et Luger.** — Mitt. a. d. Grenz. d. Med. u. Chir. 1913 II, 4.
71. **Holzknicht et Sgalitzer.** — La papavérine comme moyen de diagnostic par les rayons de Röntgen du spasme et de la sténose du pylore. Münchener med. W. 1913. N° 36, p. 1989.
72. — — — — — Röntgenologische Untersuchungen über die Papaverinwirkung auf den Magen. Gesellschaft der Aerzte in Wien, séance du 20 Juin 1913, in Wien. Klin. W. 26 Juin 1913.
73. **Hopkins H. S.** — Protoplasmic effects of papaverine histamine and others drugs in the relation to the théorie of smooth muscle contraction. — American Journal of Physiologie. t. LXI, p. 551-561, 1922.
74. **Horner.** — Der Blutdruck des Menschen. Vien. 1913.
75. **How.** — Ann. der chem. u. pharm. t. XCH, p. 336.
76. **Hüssy.** — Gynakologische Rundschau 1914, t. XIII, n° 9.
77. **Issekutz.** — Orvosi hetilap. 1912, p. 593.

78. **Issekutz.** — Ueber den Synergismus der Opiumalkaloïde. Arch. für die gesammte physiologie, t. CXI.V, p. 415-439, 1912.
79. **Jagié.** — Handb. d. Herz- u. Gefasskrkh, t. III, fasc. 2, p. 828.
80. **Januschke H.** — Einige physiologische Gesichtspunkte in der Behandlung des Magengeschwürs und Verwandter Zustände. Therap. Monatshefte, avril 1914.
81. **Januschke H.** — Erg. d. inn. Med. 1915, n° 36.
82. **Jessen.** — Ueber Papaverin und Kryptopin. Kiel 1891.
83. **Joergensen.** — Deutsch. chem. Geselsch. 1869, p. 460.
84. **Kelp.** — Papaverin. Arch. f. Psychiatrie. Berlin 1869-70.
85. **Kiss J.** — Wirkung des Papavérins auf die quergestreifte Muskulatur. Deutsch. m. W. 27 avril 1923.
86. **Klemperer.** — Ther. d. Gegenw. 1915, p. 34.
87. **Kleuker, (Ky otto of).** — Untersuchungen über die Einwirkung der Opiumalkaloïde auf gewisse Hyperglykamien. Biochemie Zeitschrift, t. LXII, p. 49. 7 mai 1914.
88. **Knopfmacher.** — Papavérin bei Pylorospasmus Gesellschaft f. inn. Med. u. Kinderheilk in Wien. Séance du 22 janvier 1914 in Wien. med. Wochensch, 27 juin 1914, p. 1471.
89. **Knopfmacher.** — Munchener m. W. 1914, N° 5, p. 284.
- 89 bis. **Kohn.** — Berl. kl. W. 1915, n° 20.
90. **Kopp.** — Ann. der Chem. u. Pharm. t. LXVI, page 127.
91. — **Krafkoff.** — Arch. f. d. ges. Physiol. (Pfluger's), 1914, t. Cl.VII, p. 501.
92. **Kunkel.** — Toxicologie, Berlin 1897, p. 820.
93. **Laidlaw P. P.** — Journ. of. Physiol. 1910 p. 480.
94. **Lander.** — Chem. Soc. t. LXXXIII, p. 616, 1903.
95. **Le Fèvre de Airic.** — Recherche sur l'action de la papavérine sur la motilité intestinale.
Réunion Belge de Biologie du 27 Mai p. 94 dn compte rendu.
96. — — Recherches radiologiques sur l'action de la papavérine sur la digestion. Paris 1917. Masson.
97. **Leidesdorff.** — Ztschr. d. Wien. Aerzte. t. XIII, p. 115.
98. **Leroux.** — Constitution des alcaloïdes de l'opium.
Thèse d'agrégation. Paris 25 février 1914.
99. **Leroy.** — Ann. Phys. Chim. (7) t. XXI, p. 110, 1900.

100. **Leroy.** — Ann. Phys. Chim. C. R. 129, 220, 1899.
101. **Levy** — Gyogyászat 1914, N° 5 p. 72.
102. **Lewin.** — Toxicologie, Berlin 1897, p. 260.
103. **Lewysohn.** — Diss. Breslau, 1914.
104. **Lieb and Mac Worther.** — Journ. Pharmacol. and. Exp. Therap. 1915, t. VII, p. 183.
105. **Liebermester.** — Ueber die Wirkung des Papaverin bei Geleskranken. Tübingen 1873.
106. **Lublinsky.** — Berl. kl. W. 1915, n° 20.
107. **Macht.** — Journ. Pharm. and Exp. Ther. 1914, t. VI, p. 13.
108. **Macht.** — Journ. Pharm. and Exp. Ther. 1915, t. VII, p. 339.
109. — Journal American Médical Ass. 1915, t. LXIV, p. 1489.
110. — Etude pharmacologique et clinique de la papavérine. Archives of Internat. Médecine, 1916, t. XVII, p. 786.
111. — Journ. Pharm. and Exp. Ther. 1916, t. IX, page 197.
112. **Macht.** — Journ. Pharma. and. Exp. Ther. 1916, t. IX, p. 121.
113. — Journ. Pharma and Exp. Ther. 1916, t. IX, p. 473.
114. — American Journ. Med. Sc. 1917, t. CLIV, p. 874.
115. — Comparative influence of morphin and total alkaloids on renal colic. Jour. of. Urology. Avril 1917, t. I, p. 261.
116. — Emploi de la morphine et de la papavérine dans les coliques néphrétiques. Journ. American. Med. Assoc. t. LXVIII, 1917.
117. — On the relation between the chemical structure of opium alkaloids and their physiological action on the smooth muscle with a Pharmacological and thérapeutic study of some benzyl esters. Journal of Pharmacologie and Experimental Therapeutics. Vol. XI, N° 5 Juin 1918.
118. — **Macht et Fisher.** — Journ. of. Pharm. and Exp. Ther. 1917, t. X, p. 95
119. **Macht, Hermann et Lévy.** — Journ. of Pharm. and. Exp. Ther 1916, t. VIII, p. 1.
120. **Mach, S.-L. Johnson et H.-J. Bollinger.** — Peripheral action of opium alkaloids. Journ. of Pharm. and Exp. Ther. Août 1916,

121. **Macht et Mathew A. Reasoner.** — A note of injections of papaverin in the experimental syphilis. Journal of Urology, vol. I, n° 6, décembre 1917.
122. **Magnus.** — Pflüger's Arch. 1908, t. CXXII.
123. **Marshall.** — Münchener m. W. 1912, n° 45.
124. **Martinet.** — Energetique clinique. Masson 1925.
125. **Maurer.** — Vien. m. W. 1914, N° 11.
126. **Mayer L.** — Bull. de la Soc. de Chimie. 1871, t. IV, page 128.
127. — Deutsch. Chem. Gesells., t. IV, p. 121.
128. **Mayerhofer.** — Diskussion z. Vortr. v. Knöpfelmacher, p. 28.
129. **Meissner R.** — Biochem. Zschr., t. 44.
130. — Biochem. Zschr., t. 73.
131. — Pharm. Zentralblatt, 1921, p. 356, Sitzungsbericht.
132. **Merck G.** — Merck's Jahresberichten, 1913 et 1914, t. 27 et 28.
Contient toute la bibliographie de l'auteur.
133. **Mergui E.** — Contribution à l'étude des dérivés opiacés dans le traitement de certains états névropathiques. Thèse Montpellier 1922.
134. **Meyer O. B.** — Ztschrft. f. Biologie 1906, t. LVIII, p. 352.
135. **Moeltgen.** — Münchener m. W. 1916, p. 1224.
136. **Pal.** — W. m. Presse 1900 N° 45.
137. — Zentralblatt für Physiologie 1902, N° 3 p. 68.
138. — Gefässkrisen. Leipzig 1905.
139. — Paroxymale Hochspanungsdyspnoe.
Wien und Leipzig 1907.
140. — W. kl. W. 1912, N° 48. Sitzungsber.
141. — Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie t. IX, 1911.
142. — Experimentelle und klinische Studien über die Wirkung des Papaverins. Wien. med. Wochensch. 19 Avril 1913, N° 17.
143. **Pal.** — Ueber die Papaverin réaction der glatten Muskeln ihre diagnostische und therapeutische Verwertung. Medizinische Klinik, 1913, N° 41.
144. — Die wirkung des Opiums, seiner komponenten und Ersatz präparate. Deutschen medizinischen Wochenschrift, 1913, N° 9.
145. — 14 November 1913 in der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien.

146. — Wiener medizinische Wochensch., N° 39, 1913.
147. — Sur l'attaque aiguë d'urémie et sur son traitement.
Wien. med. W. 1913, N° 39, p. 2514.
148. — Sitzungsprotokoll der k.k. Gesellschaft der Aerzte in
Wien. 20 juin 1913.
149. — Gazette médicale d'Orient, 1914, N° 3, Vortrag.
150. — Medical Times, New-York, July 1914.
- 151 **Pal.** — Papaverin als Gefassmittel und Anästheticum.
Deutsch. med. Wochensch. 22 janvier 1914.
152. — Deutsch. med. W. 1920, N° 6.
153. — Wien. kl. W. 1921 N° 12.
154. — Gesellschaft der Aerzte in Wien 11 mars 1921.
155. — Wiener med. W. 1922, N° 43.
156. — Verwendung einer wasserlöslichen Benzylverbindung an
Stelle des Papaverins.
Wiener Klinischen Wochenschrift, 1922 N° 36.
157. — Über die Kramp fzustände in Magen und Darm.
Medizinische Klinik 1922, N° 17.
158. — Klin. Wochensch. 1923, N° 25.
159. — L'état hypertonique des fibres musculaires lisses et ses
conséquences pathologiques Klinische Wochenschrift, t. IV,
N° 47, 15 octobre 1925.
160. **Pal.** — Traitement d'un cas d'accidents seriques graves par la
papavérine.
Wien. med. Wochen. 8 août 1925.
161. **Pal.** — Kolik und Kolikschmerz.
Wien. med. Wochen. 28 novembre 1925.
162. **Pasteur.** — Ann. de Ch. et de Phys. 3^e série, t. XXXVIII, p. 455.
163. **Pick et Wasitzky.** — W. kl. w. 1915, n. 22.
164. — **Pictet.** — Les alcaloïdes 1897. Paris,
165. **Pictet et Gams.** — Beitr. z. clin. d. Tuberk., t. XLII, p. 2943.
166. — **Pictet-Kramers.** — Arch. soc. phys. nat. Genève (4), t. XV,
p. 121, 1903.
167. **Pohl.** — Berl. kl. W. 1914, n° 50.
168. **Pohl.** — Arch. intern. de pharmacodynamie et de thérap. 1904,
t. XIII.

168. **Pope Peachey**. — Chem. Soc. t. LXXIII, p. 902, 1898.
169. **Popper E.** Internationaler Kongress für Physiologie, Wien., 1910.
170. — D. m. W. 1912, N° 7.
171. — Ueber die Empfindlichkeit des neberlebenden Darmes auf Einwirkung der Opiumalkaloide und des Pantopon. Arch. für die gesammte Physiologie, t. CLIII, p. 574-581. 15 septembre 1913.
172. — Arch. f. Physiol. 1913, p. 53.
173. — M. kl. 1914. p. 1097.
174. — Ueber die Verwendung des Papavérins in der Kinderbehandlung. W. klin. W., 2 avril 1914.
175. **Popper et Frankl**. — Diese Wochensch., 1912, N° 7.
176. **Popper et Frankl**. — Diese Wochensch. 1912, N° 28.
177. **Pouchet**. — Précis de Pharmacodynamie et de matière médicale p. 172 et 195.
178. — Traitement des bronchites chroniques. Les nouvelles connaissances médicales. 15 Avril 1925.
179. **Rabuteau**. — Recherches sur les propriétés des divers principes immédiats de l'opium.
Compte rendu de l'Académie des Sciences 1872.
180. **Reach**. — W. kl. W. 1914, N° 4.
181. — M. m. W. 1914, N° 1535 Sitzungber.
182. **Rénon et Desbouls**. — Presse médicale 1914, p. 249.
183. — — Sur l'action cardiaque expérimentale de la papavérine.
Compte rendu de la Soc. de Biologie. 28 mars 1914, p. 526.
184. **Schindelmeyer**. — Chem. Zeit. t. XXV, p. 129.
185. **Von Schroeder**. — Untersuchungen über die pharmacologische Gruppe des Morphinum.
Arch. f. exp. Path. u. Pharm, 1883, t. XVII, p. 96 et 132-135.
186. **Schwarz**. — W. kl. w. 1920. n° 10 et 28.
187. **Schwéntner**. — Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen t. XIX.
188. **Sherrington**. — Journ. physiol. 1909, t. XXXVIII, p. 375.
189. **Sich'ing**. — Dissertation Bonn 1869.
190. **Simon**. — Dissertation Bern 1903.

191. **Soncourt** — Evolution des idées thérapeutiques dans l'emploi clinique des opiacés. Thèse Nancy 1911.
192. **Stein**. — Forts. a. d. Röntgenstr. 1915, n° 23.
193. **Stierlin**. — Corr. Schweizer Aerzte. 1915, p. 536.
194. **Stoerk**. — Therap. Monatshefte. 1915, p. 506.
195. **Straüb**. — Biol. Zschr., N° 41.
196. — Die pharmakodynamische Wirkung des Narcotins in Opium. Biochemie Zeitschrift, t. XLI, p. 419-430, 1912.
197. — Münchener med. Wochensch. 1912, N° 28.
198. **Szerb et Révész**. — Gyogyaszat, 1914, N° 2.
199. — La papavérine dans le diagnostic par les rayons X des affections de l'estomac.
Klin. ther. Woch. 2 mars 1914, p. 233-239, N° 9.
200. **Takahashi**. — Arch. f. d. ges. Physiol. 1914, N. 159.
201. **Traube**. — Ges. Beiträge. t. II, p. 1031.
202. **Trendelenburg**. — Arch. für experimentelle Pathologie 1912, t. LXX.
203. **Valenti**. — Bull. Chim. Farm. t. XLIV, p. 373, 1905.
204. **Vogt**. — Action des opiacés nouveaux. Revue de thérap. médico chirurg. Septembre 1910, N° 18.
205. **Walko**. — Die spastischen Erkrankungen des Verdauungskanals, 1914.
206. **Walter**. — M. kl. 1914, p. 850, N° 20.
207. **Waren** Réactions colorées de la papavérine. American Journ. Pharm. 1915, t. XXXVII, p. 439.
208. **Waren**. — Journ. Ann. Chem. Soc. 1915, t. XXXVII p. 2402.
209. **Wertheimer-Raffalowich**. — Expériences sur le Pantopon. Thèse Berne 1910.
210. **Winternitz**. — Münchener med. W. 1912 N° 16. Action du pantopon sans morphine.
211. **Winterstein et Trier**. — Die Alkaloïde p. 160, 1910.
212. **Wurtz**. — Dictionnaire de chimie et suppléments.
213. **Zahn**. — Biol. Zschr. 1915, N° 68.
214. — Biochem. Zeit. t. XVIII, p. 441, 1915.
215. **Zeelen**. — Zschr. f. exper. Path. u. Ther., 1911, t. 36.
216. **Zelt**. — F. kryst. t. 31, page 11, 1899.
217. **Zweig**. — M. m. W. 1914, p. 434, resp. Boas, Arch. f. Verdauungskr., 1914.
218. — Medizinische Kl. 1913, N° 47.

